Synthese und Circulardichroismus von Cholestan- und Pinan-Derivaten mit dem Benzolchromophor

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

JÜRGEN SCHULTE

aus Essen

Bochum 1987

UNIV.
LIBRARY
HULL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543113_0056

Synthese und Circulardichroismus von Cholestan- und Pinan-Derivaten mit dem Benzolchromophor

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

JÜRGEN SCHULTE

aus Essen

Bochum 1987

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1982 bis November 1987 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. (H) G. Snatzke am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Herrn Professor Snatzke danke ich herzlich für die Anleitung zu dieser Arbeit und die spezi-elle doktorväterliche Erziehung zu wissenschaftlichem Arbeiten.
Herrn Prof. Dr. U. K. Pandit von der Universiteit van Amsterdam möchte ich ebenfalls herzlich für die fundierte wissenschaftliche Betreuung während eines halbjährigen Studienaufenthalts in den Niederlanden danken. Dem Deutschen Akademischen Auslandsdienst danke ich in diesem Zusammenhang für die Finanzierung durch ein Kurzzeitstipendium. De collega's van de vakgroep Organische Scheikunde dank ik voor de vriendelijke ontvangst en de vakkundige ondersteuning. Herrn Dr. A. Lévai an der Lajos-Kossuth-Universität in Debrecen bin ich für die freundliche Aufnahme und die fachliche Einführung während eines dreiwöchigen Aufenthaltes zur Synthese eines Benzothiazepinons sehr dankbar. Für die Finanzierung danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.
Folgenden Damen und Herren bin ich für die Aufnahme verschiedener Spektren zu Dank verpflichtet: für die Hochfeld-Kernresonanz-spektren Prof. Dr. H. Duddeck, Dipl.-Chem. D. Rosenbaum, Dipl.-Chem. P. Wagner, Dr. C. Kruk und Mitarbeitern; für die Massenspektren Dr. D. Müller, Prof. Dr. N. M. M. Nibbering und Mitarbeitern.
Für die Überlassung des Nopadiens danke ich Herrn Dr. H. Kuhn, für eine analytische Probe Cholest-2-en-1-on Herrn Dr. K. Netzke.
Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. P. Pant für die tatkräftige, erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Synthese der Enolacetate sowie Frau und Herrn Sauerbier für praktische Hilfestellungen.
An letzter aber hervorragender Stelle möchte ich einfach und von Herzen den Strukturchemikern, Johannes Spitzer, Wolfgang Diener, Karl Netzke, Gisbert Puzicha, Wim Vloon, Hans van Niel, Hans Bieräugel und all den Gästen des Lehrstuhls für Strukturchemie für ihr Wirken als Helfer und Ratgeber danken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Theoretischer Teil 2

2.1. Einleitung: UV-Spektroskopie und Circulardichroismus 2

2.2. UV-Spektren von Benzolderivaten 4

2.3. Die Übergangsmomente des Benzolchromophors; Nutzen und Grenzen der Behandlung des Chromophors anhand der spektroskopischen Momente 5

2.4. Circulardichroismus in der α-Bande des elektronisch schwach gestörten Benzolchromophors 9

2.5. Circulardichroismus von Cyclohexenonen und Tetralonen 14

2.6. Circulardichroismus von Styrolen 17

3. Syntheseteil 19

3.1. Nomenklatur und Bezifferung der C-Atome 19

3.2. Synthesepläne zur Benzoanellierung 20

3.3. Benzoanellierung <2+2+2> an 19-Nor-cholestan-3-on (zum 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en) 22

3.4. Benzoanellierung <2+2+2> an Cholestan-3-on (zum Benzo(2,3)cholest-2-en) 30

3.5. Benzoanellierung <2+1+3> an Cholestan-3-on (zum Benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol) 34

3.6. Benzoanellierung <2+2+2> an Cholestan-1-on (zum Benzo(1,2)cholest-1-en) 38

3.7. Benzoanellierung <3+3> an Cholest-4-en-3-on (zum Benzo(4,5,6)cholest-4-en) 41

3.8. Benzoanellierung <3+3> an Cholest-4-en-3-on (zum 4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en) 43

3.9. Benzoanellierung <2+2+2> über (-)-(1R,5S)-Nopadien (zum Benzonorpinen) 46

... ...

Syntheseschemata auf den Seiten 22, 23, 30, 34, 38, 41, 43 und 46

4. Ergebnisse spektroskopischer Untersuchungen 49

4.1. Konformationsanalyse mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie 49

4.2. Strukturaufklärung mittels CMR-Spektroskopie 53

4.3. Massenspektrometrie : Die formale EI-RDA-Reaktion 58

4.4. Tabelle der UV- und CD-Werte 60

4.5. Circulardichroismus von Kohlenwasserstoffen mit anelliertem Benzolchromophor ohne weitere Substituenten 67

4.6. Circulardichroismus chiraler Tetralinderivate mit achiralen Substituenten am aromatischen Ring 72

4.7. Vergleich der Auswirkungen von Hydroxy- und Acetoxysubstituenten am aromatischen Ring 79

4.8. Circulardichroismus chiraler Hexahydrophenalenderivate mit achiralen Substituenten am aromatischen Ring 80

4.9. Circulardichroismus chiraler Tetralinderivate mit Hydroxysubstituenten in Benzylstellung 83

4.10. Circulardichroismus von Cyclohexenonen und Tetralonen 85

4.11. Circulardichroismus von Nitroacetophenonen 91

4.12. Circulardichroismus von Styrolen 92

4.13. Circulardichroismus von Phthalsäuredimethylestern 95

4.14. Circulardichroismus von Phthalsäureanhydriden 97

4.15. Circulardichroismus von Cyclohexanonen 98

5. Zusammenfassung und Übersicht 99

6. Experimenteller Teil 102

6.1. Liste der Abkürzungen 102

6.2. Arbeitsmittel und Techniken; Gestaltung der Versuchsbeschreibungen 103

6.3. Versuchbeschreibungen 108

7. Literaturverzeichnis 146

1. Einleitung

„Habe nun, ach ..." hebt der Faust an und präsentiert eine Litanei der Wissenschaften, die er mit heißem Bemühen studiert hat. Aber während ehedem ein Wissenschaftler die Gesetze der Natur in weiten Zusammenhängen fächerübergreifend zu verstehen suchte, wird heute von einer eifrigen Schar Ausschnitt für Ausschnitt eines umfassenden Bildes zusammengetragen. So gelangen wir von der Zeit der großen Denker zur Zeit der großen Deuter, die eine Fülle von einzelnen Ergebnissen zu einem Ganzen ordnen. Dabei werden uns doch „letzte" oder „höchste" Erkenntnisse versagt bleiben, und demjenigen wird wahre Anerkennung gebühren, der danach strebt, über den eigenen Horizont hinaus zu blicken, zu lernen, zu werten und zu dulden. In diesem Sinne wird hier mit ebenso heißem Bemühen ein Beitrag aus dem Fach Chemie, Gebiet Organische Chemie und Bereich Strukturaufklärung mit der Aussicht vorgelegt, daß die Ergebnisse zu ihren Anwendern finden werden.

In der Chemie kann man sich im Prinzip entweder mit der Synthese oder der Analyse beschäftigen. Synthesemethoden, um Benzolringe an bestehende ringgeschlossene Verbindungen zu anellieren, werden in Kapitel 3.2 referiert; daran anschließend werden eigene Erfahrungen mit solchen Methoden geschildert. Das Hauptgewicht dieser Arbeit liegt aber auf dem Gebiet der Analyse, dort wiederum nicht auf chemischen, sondern auf spektroskopischen Methoden, insbesondere auf den chiroptischen Methoden, vornehmlich der Messung des Circulardichroismus. Eine Übersicht über chirale Techniken der Strukturaufklärung wird allgemein in Kapitel 2.1 gegeben, spezielle Regeln werden in den folgenden Unterkapiteln vorgestellt. Dabei wird betont, daß die Anwendung einzelner Methoden wertlos ist und diese stets im Zusammenhang die größten Erfolge liefern. Was die Präsentation der Ergebnisse in Kapitel 4 anbetrifft, so halte man sich vor Augen, daß jede Regel einen Anwendungs- beziehungsweise Gültigkeitsbereich besitzt, den man nicht verlassen darf.

2. Theoretischer Teil[#]

2.1. Einleitung: UV-Spektroskopie und Circulardichroismus

Chirale Phänomene vermögen zwischen enantiotopen Körpern zu unterscheiden. Als Beispiel aus dem Gebiet der Synthese diene ein chirales Molekül aus einem optisch aktiven Reduktionsmittel nach Cervinka[1], das eine der beiden enantiotopen Seiten einer prochiralen Carbonylgruppe oder aber eine der beiden diastereotopen Seiten der Carbonylgruppe eines optisch aktiven Ketons mehr oder minder bevorzugt angreift. Im Bereich der Analytik besteht zur Beurteilung der optischen Reinheit und zur Strukturaufklärung natürlicher und synthetischer Verbindungen ein wachsender Bedarf an spektroskopischen Methoden und Verfahrensweisen, die mittelbar oder unmittelbar eine chirale Diskriminierung ermöglichen. Dazu bestehen neben der Röntgenstrukturanalyse viele alteingesessene und zukunftsträchtige Methoden :

Die NMR-Spektroskopie erhebt sich bei Verwendung optisch aktiver Shiftreagenzien[2,3] oder Lösungsmittel[4] zur chiralen Methode, die ebenso wie die Messung der spezifischen Drehung[5] gern zur Bestimmung enantiomerer Reinheiten eingesetzt wird. Die spezifische oder molare Drehung stellt nur einen Ausschnitt aus der ORD-Kurve (optische Rotationsdispersion) dar; CD- und ORD-Kurven[6-8] sind komplementär und zeigen in den Absorptionsbanden die zur Strukturaufklärung[9] so nützlichen Cotton-Effekte (CD, anomale ORD und Elliptizität)[10]. Zur Untersuchung angeregter Zustände setzt man als zum Circulardichroismus[11,12] analoge Methoden der Emissionsspektroskopie die CPL[13] (Circular Polarization of Luminescence) und die CPP[14] (Circular Polarization of Phosphorescence) ein. Auch im Bereich der Schwingungsspektroskopie entwickelt man chirale Techniken, namentlich

: μ, m, q und Q haben Vektoreigenschaften

VCD[15] (Vibrational Circular Dichroism) und Raman CID[16] (Circular-Intensitätsdifferenz). Außerdem können chirale Moleküle in nematischen Flüssigen Kristallen eine Umwandlung zu cholesterischen Anordnungen induzieren[17], letztere geben im IR-Bereich ORD-Anomalien, die die Unterscheidung von Enantiomeren (Vorzeichen, Schraubungssinn) und Rückschlüsse auf Konzentration und enantiomere Reinheit (Wellenlänge) gestatten.- Die Vorzüge der CD-Spektroskopie liegen nicht nur auf rein praktischem Gebiet (vergleichsweise hohe Empfindlichkeit, gute Auflösung und einfache Ausführung der Messung), sondern gründen sich vor allem auf die Ergänzung durch die Absorptionsspektroskopie, weil die Intensitäten der UV-Absorption (Dipolstärke D; Gleichung 1) und der CD-Bande (Rotationsstärke R; Gleichung 2) von einer gemeinsamen Größe, dem elektrischen Übergangsdipolmoment μ, abhängen und weil der Anwender damit über eine wichtige Interpretationshilfe verfügt. Da der Circulardichroismus vom Vektorprodukt des elektrischen und des magnetischen Übergangsdipolmoments (Gleichung 2) bestimmt wird, kann aus diesem Zusammenhang heraus die Berechnung des g-Wert genannten Verhältnisses (Gleichung 3; Kuhn : Anisotropiefaktor)[18,19] dabei helfen, CD-Banden nach der Art ihrer Erlaubtheit zu charakterisieren[12] und Chromophore nach Moscowitz[20] in Klassen oder Moleküle nach Snatzke[21] in Sphären sinnvoll einzuteilen.

$$D = \mu^2 = 0{,}918 \cdot 10^{-38} \cdot \int \frac{\varepsilon(\lambda)}{\lambda} d\lambda \qquad \text{Gleichung 1}$$

$$R = \mu \cdot m \cdot \cos(\vec{\mu},\vec{m}) = \frac{1}{4} \cdot 0{,}918 \cdot 10^{-38} \cdot \int \frac{\varepsilon(\lambda)}{\lambda} d\lambda \qquad \text{Gleichung 2}$$

$$g = f(\lambda) = \frac{\Delta\varepsilon(\lambda)}{\varepsilon(\lambda)} = 2\,\frac{\varepsilon_L - \varepsilon_R}{\varepsilon_L + \varepsilon_R} \qquad \text{Gleichung 3a}$$

$$g' = 4\,\frac{R}{D} = 4\,\frac{m}{\mu}\cos(\vec{\mu},\vec{m}) \qquad \text{Gleichung 3b}$$

Die Struktur eines Moleküls gegebener Konstitution gilt als vollständig ermittelt, wenn man alle Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel kennt. Die „achiralen" spektroskopischen Methoden wie die NMR-Spektroskopie eignen sich zur Bestimmung der relativen Vorzeichen der Torsionswinkel, immer bezogen auf ein willkürlich festgelegtes Vorzeichen eines Torsionswinkels, und geben so Informationen über die relative Stereochemie, respektive die Relativkonfiguration. Mit „chiralen" Techniken ermittelt man dagegen die wahren Vorzeichen von Torsionswinkeln, im Falle der CD-Spektroskopie etwa die absolute Konformation eines Chromophors oder seiner Umgebung. Um dadurch mittelbar Absolutkonfigurationen bestimmen zu können, genügt es, wenn aus „achiralen" Quellen weitere Argumente zur Verfügung stehen. Strukturaufklärung bedarf also der gemeinsamen Anwendung „chiraler, absoluter" und „achiraler, relativer" Methoden.[10,12)]

2.2. UV-Spektren von Benzolderivaten

Zur Benennung und Diskussion der Spektren des Benzols und seiner Derivate unterscheide ich folgende Fälle:

Fall I : Benzol selbst
Fall II : elektronisch schwach gestörte, nicht konjugierte Benzolchromophore (Substituenten wie Alkyl und Halogen)
Fall III : elektronisch stark gestörte, nicht konjugierte Benzolchromophore (Substituenten wie OH, Methoxy, NH_2)
Fall IV : elektronisch stark gestörte, mit Carbonylgruppen konjugierte Benzolchromophore (z. B. Acetophenone)
Fall V : elektronisch stark gestörte, durch C=C-Doppelbindungen erweiterte Benzolchromophore (hier Styrolderivate)

Die gruppentheoretische[22)] Bezeichnungsweise für den reinen Benzolchromophor (Spalte a) darf wegen der bei den meisten Derivaten auftretenden Symmetrieerniedrigung nicht verallgemeinert werden. In den nicht konjugierten Fällen II und

III ziehe ich eine ähnliche Bezeichnungsweise wie die von Clar[24] (Spalte c) denjenigen von Platt[23] (Spalte b), von Doub und Vandenbelt[25]) (Spalte d) oder Braude[26] (Spalte e) vor. Zur Abgrenzung der konjugierten Fälle benenne ich die Übergänge der Acetophenone (IV) in Anlehnung an Burawoy[27] (Spalte f; R-Bande ~ $n \rightarrow \pi^*$) und die der Styrolderivate (V) nach Suzuki[28] (Spalte g) :

a	b	c	d	e	f	g
$^1E_{2u} \leftarrow {}^1A_{1g}$	$^1B \leftarrow {}^1A$	β,β'	2nd primary	Group I		
$^1B_{1u} \leftarrow {}^1A_{1g}$	$^1L_a \leftarrow {}^1A$	p	primary	Group II	K	A
$^1B_{2u} \leftarrow {}^1A_{1g}$	$^1L_b \leftarrow {}^1A$	α	secondary	Group III	B	H

Über Untersuchungen der Elektronenspektren[29] des Benzolchromophors gibt beispielsweise Robin[30] einen Überblick; auf die α-Bande bezogen, habe ich bereits in meiner Diplomarbeit[31] dargestellt, wie das elektrische Übergangsdipolmoment[32] durch Kombination der gruppentheoretischen[22] Methode mit derjenigen von Platt[23] bestimmt werden kann und wie die Feinstruktur[33] durch Überlagerung von solchen Serien zustande kommt, die durch Symmetrieerniedrigung aufgrund von Substitution oder Gerüstschwingungen auftreten.

2.3. Die Übergangsmomente des Benzolchromophors; Nutzen und Grenzen der Behandlung des Chromophors anhand der spektroskopischen Momente

Wie die Arbeiten von Sklar[34], Förster[35], Platt[23] und Petruska[33] gezeigt haben, kann man die Intensität der langwelligen Benzolbande (α) anhand einer Vektoraddition der nach Platt benannten, für die einzelnen Substituenten charakteristischen spektroskopischen Momente q berechnen; darüber hinaus entspricht die Richtung des Summenvektors Q der Richtung des elektrischen Übergangsdipolmoments μ.[32] Die theoretische Behandlung ist durch Ableitung der q-Werte aus einer Vielzahl von UV-Spektren experimentell wohl fun-

diert und erfaßt demzufolge die Auswirkung der Störung der π-Hückel-Molekülorbitale des Benzols durch Wechselwirkungen mit den Orbitalen der Substituenten, folglich gibt uns der Summenvektor Q Auskunft über die Intensität der mit dem O-O-Übergang beginnenden, in dieser Arbeit „substituentenerlaubte" Serie genannten Schwingungsserie. Dieser Sachverhalt bedingt die Näherung, daß für die im Falle der α-Bande meist eine untergeordnete Rolle spielende „schwingungserlaubte" Serie immer die gleiche, aus dem Benzolspektrum bestimmte Intensität eingesetzt werden muß, um schließlich die Gesamtintensität zu berechnen. Die ρ-Bande kann dagegen wegen ihrer Nachbarschaft zur β,β'-Bande von dieser viel wirkungsvoller Intensität stehlen (im Benzol dank der e_{2g}-Normalschwingung, die die E_{1u}-Bande mit den beiden verbotenen Banden verknüpft). Wegen der zu erwartenden größeren Bedeutung der schwingungserlaubten Serie und möglicher Überlappung mit der β,β'-Bande sind Rechnungen nach Platt für die ρ-Bande weniger genau. Doch zurück zur α-Bande : Wenn man Effekte durch ortho-Stellung von Substituenten und durch Ringspannung ebenso wie die Tatsache berücksichtigt, daß die Momente meist aus Spektren offenkettiger Verbindungen ermittelt wurden und konformationsabhängig sein sollten, dann stellt die Plattsche Methode ein zuverlässiges, aussagekräftiges Verfahren dar, um elektrische Übergangsmomente zu diskutieren. Dies hat sich bei der korrekten Vorhersage des UV-Spektrums 1,2,3-trihomosubstituierter Benzolverbindungen (nach Platt wegen Kompensation nur sehr schwaches μ erwartet) bewahrheitet; die Anwendung der Gruppentheorie mutet dagegen wie das Verhalten eines Autofahrers an, der nur zwei Stellungen der Pedale kennt : die getretene und die nicht getretene. Die Gruppentheorie kann aber die Frage beantworten, ob ein magnetisches Übergangsmoment m auftritt; die für die Interpretation des Circulardichroismus sinnvolle kombinierte Anwendung beider Methoden und die nötigen Kriterien zur Auswahl von Modell-

verbindungen, die sich zur systematischen Untersuchung der Abhängigkeit des CD von den beiden Übergangsmomenten μ und m eignen, werden ausführlich von Netzke[36] und Schönfelder[37] diskutiert. Diese Arbeiten verfolgen Snatzkes Konzept, daß die Rotationsstärke der substituentenerlaubten Serie der α-Bande des elektronisch schwach gestörten Benzolchromophors näherungsweise von der Summe zweier Faktoren abhängt (Gleichung 4) : das in der Ringebene liegende elektrische Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ und das senkrecht zur Ringebene liegende magnetische Übergangsmoment $m_{\perp}$ stehlen sich ihre fehlenden Momente in den entsprechenden Raumrichtungen.

$$R = \mu_{\parallel} \cdot m_{\parallel,st} + \mu_{\perp,st} \cdot m_{\perp} \qquad \text{(Gleichung 4, st=gestohlen)}$$

Schließlich möchte ich noch eine „elektromechanische" Vorstellung einführen, mit der die Entstehung des magnetischen Übergangsmomentes $m_{\perp}$ veranschaulicht wird. Im Falle monosubstituierter Benzolderivate (C_{2v}) erwartet man der Gruppentheorie zufolge beide Übergangsmomente $\mu_{\parallel}$ und $m_{\perp}$ (a2xb1= b2 und b1xa2=b2; beide b2 spalten bei CI auf zur α-Bande und einem Teil der β,β'-Bande). Die Störung der π-Hückelmolekülorbitale (π-HMO) des Benzols durch ein Substituentenorbital geeigneter Symmetrie (senkrecht zur Ringebene) führt nach der Konfigurationswechselwirkung (CI; der beiden b2) zu einem schwachen elektrischen Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$, aber auch zu einer Lageverschiebung von $\mu_{\parallel}$ aus dem Zentrum des Benzolrings wegen der unterschiedlich starken Störung der π-HMO in Abhängigkeit von der Entfernung zur Störgruppe.[38] Eine Ladungsverschiebung am Zentrum vorbei stellt aber einen Ausschnitt aus einer Kreisbewegung im Benzolring dar und bedingt ein magnetisches Moment $m_{\perp}$ senkrecht zum Ring. Wünschenswert wäre jetzt noch eine Vorstellung, wie die Größe des Übergangsmoments $m_{\perp}$ von der Störung abhängt. Als Maß für die Intensität der Störung kann das spektroskopische Moment q dienen. Eine lineare Abhängigkeit des magnetischen vom spektroskopischen Moment besteht aber

nicht : Wenn der Schlag der Explosion (vgl. $q,\mu_{\parallel}$) in einem Ottomotor auf den Kolben trifft, dann wird das so erzeugte Drehmoment (vgl. $m_{\perp}$) nicht allein von der Schlagkraft (vgl. $q,\mu_{\parallel}$) abhängen, sondern auch von der Auslenkung der Kurbelwelle (vgl. Entfernung von q bzw. $\mu_{\parallel}$ vom Zentrum des Benzolrings). Im Falle der o-Dihomosubstitution kompensieren sich die mit den beiden spektroskopischen Momenten q der beiden Substituenten einhergehenden magnetischen Momente, oder anders betrachtet, beim Übergang wird die Elektronenladung nicht gedreht, weil der Summenvektor Q durch das Zentrum des Rings verläuft. Die Gruppentheorie bestätigt das Ergebnis (CI von 2 a1; nur $\mu_{\parallel}$, kein $m_{\perp}$).- Dietrich[39] hat dieses Konzept bei der Interpretation des Circulardichroismus von Benzohomoadamantenderivaten benutzt und dadurch Aussagen über die Richtung des magnetischen Übergangsmomentes $m_{\perp}$ in Abhängigkeit von der Richtung der Elektronenverschiebung in der Ringebene machen können.

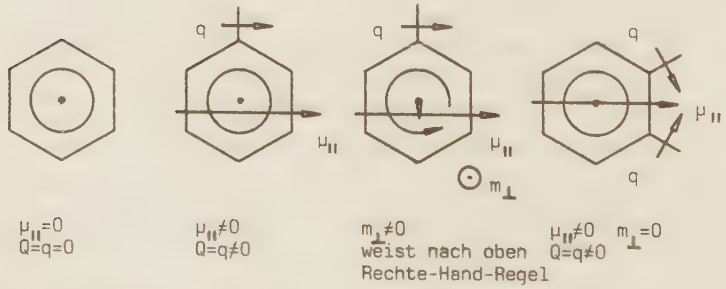


Abbildung 1 : Elektrische Übergangsmomente in der Ringebene und magnetische Übergangsmomente senkrecht zur Ringebene

2.4. Circulardichroismus in der α-Bande des elektronisch schwach gestörten Benzolchromophors

In diesem Kapitel möchte ich die für die Interpretation des CD wichtigen Erfahrungen und Regeln sowie deren Anwendungsbereich in einem 13-Punkte-Programm erfassen.

Punkt 1) : Es erscheint mir sinnvoll, sich auf die α-Bande zu konzentrieren, weil diese in einem leicht zugänglichen Meßbereich liegt, weil keine Überlagerung mit den anderen Benzolbanden auftritt und weil sie vergleichsweise schlecht Intensität aus der β,β'-Bande (über e_{2g}-Normalschwingung) stehlen kann.

Punkt 2) : Der 0-0-Übergang ist für die Interpretation der α-Bande am wichtigsten, weil man seine Lage berechnen[33] kann und weil er zu der substituentenerlaubten Serie gehört, auf die die Methode von Platt abgestimmt ist.

Punkt 3) : Es besteht kein einfacher Zusammenhang oder eine Vorzeichenabhängigkeit[40] zwischen der α- und der p-Bande, weil die Banden von durchaus verschiedenen Übergangsmomenten erzeugt werden.

Punkt 4) : Mit Doppelbindungen konjugierte Verbindungen müssen wegen der Vergrößerung des Chromophors und der starken Abhängigkeit der Spektren von der Absolutkonformation des erweiterten Chromophors gesondert behandelt werden.

Punkt 5) : Es hat sich gezeigt, daß die dem Chromophor am nächsten liegende chirale Sphäre den entscheidenden Einfluß auf den Cotton-Effekt ausübt.[41,42]

Punkt 6) : Die meisten CD-Vorzeichenregeln beruhen auf dem Vergleich der fraglichen Probe mit geeigneten Modellverbindungen mit genau bekannter Stereochemie. Die Anwendung solcher Regeln verlangt daher zuerst die kritische Prüfung der Frage, ob in beiden Fällen die gleiche Absolutkonformation der dem Chromophor am nächsten liegenden chiralen Sphäre vorliegt.[12]

Punkt 7) : Die zweite Prüfung gilt dem elektrischen Übergangsdipolmoment $\mu_{\parallel}$. Dazu dienen natürlich der Vergleich der Absorptionsspektren und Platts Behandlung[23] anhand der spektroskopischen Momente, bei der sowohl Richtung als auch Größe des Summenvektors Q verglichen werden. Es sei bemerkt, daß spektroskopische Momente q mit unterschiedlichem Vorzeichen in entgegengesetzte Richtungen weisen.
Punkt 8) : Als dritte vergleichende Prüfung folgt die Bestimmung der Punktgruppe des durch Störgruppen beeinflußten Chromophors und die Feststellung der Übergangsmomente und deren Lage (man achte auf die häufig wechselnde Lage der Achsen des Koordinatensystems). Dabei muß man oft entscheiden, ob zwei Substituenten näherungsweise als gleich angesehen werden dürfen. Dabei genügt es nicht, nur die Gerüstgeometrie[43] oder nur die direkt an den Aromaten gebundenen Atome[44] zu betrachten. Unterschiede können nicht nur bezüglich der Elektronegativität oder Lage von Energieniveaus bestehen sondern auch an den spektroskopischen Momenten erkannt[36] werden (Beispiel in Kap. 4.9.).
Punkt 9) : Sowohl bei der Anwendung einer bestehenden als auch bei der Formulierung einer neuen Regel müssen die vorstehenden drei Punkte im Zusammenhang betrachtet werden; mehrere verschiedenartige Abweichungen vom „Normalfall" führen zu Schwierigkeiten (Beispiel unter Punkt 10), die durch weitergehende Vergleiche oder Untersuchung zusätzlicher Modellverbindungen ausgeräumt werden können.
Punkt 10) : Für Tetralinderivate mit fixierter oder bevorzugter chiraler Konformation kennt man eine unter anderem durch eigene Messungen[31] bestätigte Helizitätsregel, die nach Punkt 6) auf dem Vergleich mit der Modellverbindung (-)-(4aR,9aR)-trans-1,2,3,4,4a,9,9a,10-Octahydroanthracen (78) basiert[42] : P-Helizität der chiralen zweiten Sphäre (Abb. 2) führt zu einem positiven Cotton-Effekt in der α-Bande, wenn keine Substituenten am aromatischen Ring oder in der Benzylposition auftreten.

Abbildung 2 : P-Helizität von Tetralinkonformationen

Da ein geschlossener Bindungszug für die Definition einer Helizitätsregel nicht erforderlich ist[12], erwartet man also einen positiven CD im Falle eines negativen Torsionswinkels[45] entlang der Einfachbindung zwischen der cisoiden Seite des Benzolrings und der Bindung vom benzylischen α-C-Atom zum β-C-Atom.- Um den Einfluß von Substituenten zu untersuchen, sollte man tunlichst nicht gleichzeitig Substituenten am Aromaten und in der Benzylposition einführen, weil man dann nicht ohne weiteres entscheiden kann, worauf mögliche Änderungen im Spektrum zurückzuführen sind. Punkt 11) : Sektorregeln gehen sowohl aus der lokalen Symmetrie des Chromophors wie auch aus den Knotenflächen der an der Elektronenanregung beteiligten Molekülorbitale hervor. Auf Monosubstitution[46] wird hier nicht explizit eingegangen, wohl aber auf Tetralinderivate :

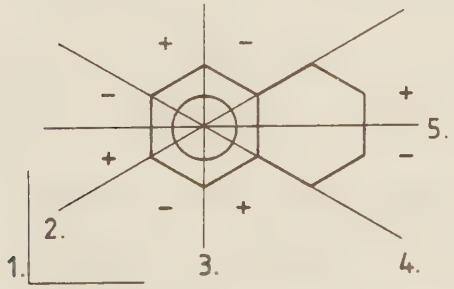


Abbildung 3 : Sektorregel für die α-Bande; die Vorzeichen gelten für die oberen Sektoren; auch die Papierebene ist eine Knotenfläche

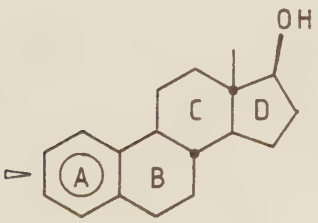
Die Ebenen der Sektorregel fand man anhand von Platts Polarisationsdiagrammen (vgl. $^1B_{2u}$-Übergang des Benzols) und der lokalen C_{2v}-Symmetrie.[41,42] Einen einfachen Beweis für das Vorhandensein der „zusätzlichen", die C_2-Achse enthaltenden Ebene liefern die beiden identischen Moleküle in folgender Abbildung :

Abbildung 4 : Ohne die 5. Knotenfläche läge die angulare Methylgruppe einmal in einem positiven, das andere Mal in einem negativen Sektor (vgl. Kapitel 4.5. : Einfluß dieser chiralen dritten Sphäre).

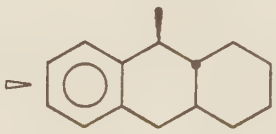
Punkt 12) : Sowohl im Falle von Benzolderivaten mit einer chiralen Gruppe[47] als auch bei Tetralinen[41,48,49] und Tetrahydroisochinolinen[40] hat man festgestellt, daß auch achirale Substituenten am aromatischen Ring nicht nur die Größe sondern manchmal auch das Vorzeichen des CD beeinflussen können. Die Interpretation fußt zum einen[41,42] auf den wesentlichen Veränderungen, die Größe und Lage des elektrischen Übergangsdipolmoments $\mu_{\parallel}$ betreffen, und zum anderen[36,37] auf dem Zusammenspiel (siehe Gleichung 4) von elektrischen und magnetischen Übergangsmomenten. Die letztere Anschauung führte für monosubstituierte, chirale Benzolverbindungen zu dem interessanten Ergebnis, daß der Circulardichroismus hauptsächlich über das magnetische Moment $m_{\perp}$ zustande kommt.

Punkt 13) : Substituenten in der Benzylposition können auf verschiedene Weisen die CD-Spektren entscheidend beeinflussen. Einerseits kann die Einführung eines Sauerstoffsubstituenten (andere Heteroatome?) in der Benzylposition das Vorzeichen des spektroskopischen Momentes q und dadurch in einigen Fällen sogar das Vorzeichen des Cotton-Effektes

umkehren. Diese Auswirkungen studierte Netzke[36] an chiralen, offenkettigen Verbindungen (Aromat-CH_2-Alkylrest und Aromat-CHOH-Alkylrest); andere Beispiele für den Fall chiraler, ringgeschlossener Tetralinderivate finden sich in meiner Diplomarbeit[31,50], achirale Substituenten (CH_3 ↔ CH_2-$OCOCH_3$) am aromatischen Ring betreffend, und in dieser Arbeit (Kapitel 4.9), die Einführung von Hydroxylgruppen in der Benzylposition des nicht-aromatischen Rings betreffend. Auch das spektroskopische Moment q des an den Sauerstoff in 3,4-Dihydro-isocumarin-derivaten (und Tetrahydroisochinolin?) gebundenen Ringkohlenstoffatoms erhält nach Steinke et al.[44] ein negatives Vorzeichen.- Abgesehen davon fallen beim Tetralin in der Halbsesselkonformation benzylische Substituenten in pseudo-äquatorialer und pseudo-axialer Position dergestalt in Sektoren (siehe Punkt 11) entgegengesetzten Vorzeichens, daß pseudo-axiale Substituenten den durch die Ringhelizität erzeugten CD intensivieren, pseudo-äquatoriale dagegen abschwächend wirken. Manchmal treten



80



79

Hs C-8-Sf Hs Sf

Abbildung 5 : Mögliche Konformationseinflüsse durch Benzylsubstitution

dabei bisignate Kurven auf. Diese Tatsache erklärt man im Falle des Octahydroanthracens 79, das eine benzylische, pseudo-äquatoriale Methylgruppe besitzt, mit konformationseffekten (laut Kraftfeldrechnung ist eine Sofakonformation günstiger als ein Halbsessel)[51], im Falle des vergleichsweise starren (wegen der durch Ring C erschwerten Öffnung des Torsionswinkels C(1)-C(8)-C(9)-C(11) sollte sich eine C-7-Sofa-Konformation nicht ausbilden) Östra-1,3,5(10)-trien-17β-ols[41,42] (80) mit Schwingungsserien unterschiedlichen Vorzeichens. Solche bisignate Kurven können ebenso aufgrund heißer Banden entstehen, was man im Bedarfsfall durch Messung temperaturabhängiger Spektren prüfen kann.

2.5. Circulardichroismus von Cyclohexenonen und Tetralonen

Der konjugierte Carbonylchromophor wird hier nur in seinen ringgeschlossenen Verbindungen betrachtet; dabei beruhe die Chiralität des nichtaromatischen Ringes auf der Anellierung weiterer Ringe und nicht auf der Einführung einzelner Substituenten. Die Bezeichnungen der Verknüpfungsarten und Ringkonformationen wähle ich wie in Abbildung 6 dargestellt. Im Falle der C-5-Sf-Konformation liegt ein koplanarer Chromophor vor, andernfalls ein inhärent chiraler Chromophor. Der Acetophenonchromophor (hier die Tetralone) weist eine intensive Absorptionsbande bei ca. 240 nm (ε = ca. 11000 Liter/mol·cm) auf; dieser (fortan K-Bande genannte) Übergang verfügt also über ein großes elektrisches Übergangsdipolmoment μ. Inhärente Chiralität des nicht koplanaren Chromophors kann eine starke Drehung von Elektronenladung bei der Anregung bewirken, beziehungsweise ein großes magnetisches Übergangsmoment m bedingen; daher werte ich eine intensive K-Bande im CD-Spektrum als Zeichen für eine starke Verdrillung des Chromophors, insbesondere da nach Platt das elektrische Übergangsmoment ungefähr in die Richtung der Carbonylgruppe zeigen sollte, wenn keine andere Gruppe mit großem spektroskopischem Moment auftritt.

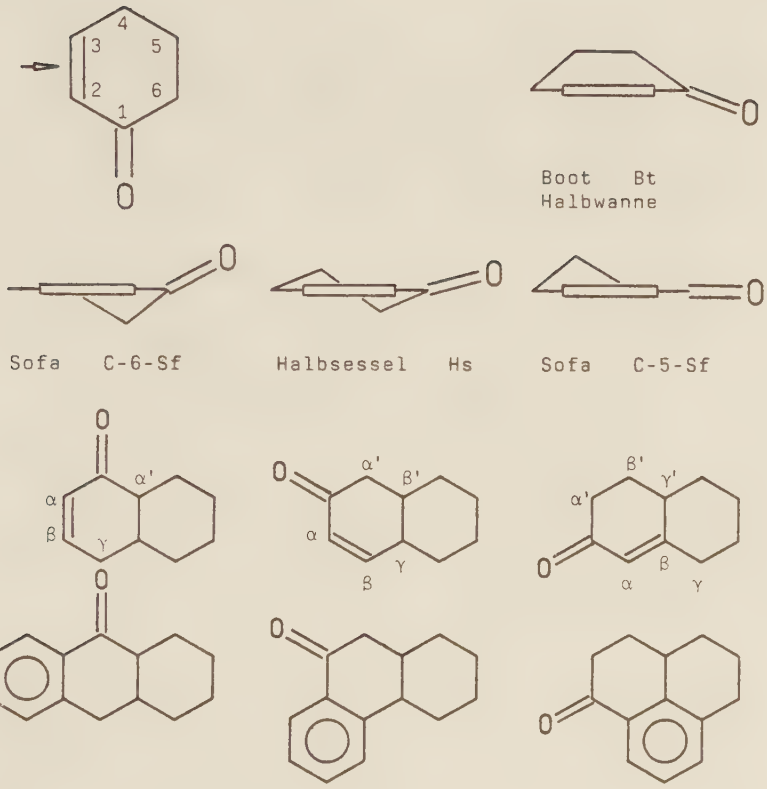


Abbildung 6 : Enone und Tetralone - Benennungen von Konformationen und Einteilung in Verknüpfungstypen

Für transoide αβ-ungesättigte, inhärent chirale Ketone gilt folgende Helizitätsregel[52-54] (siehe Abb. 7) : Ein negativer Torsionswinkel der chromophoralen Einheit führt zu einem positiven Cotton-Effekt in der (von mir nun R-Bande genannten) $n \rightarrow \pi^*$-Bande und zu einem negativen Vorzeichen in der $\pi \rightarrow \pi^*$-Bande (Ausnahme[55] : Typ C mit γ-axialem Substi-

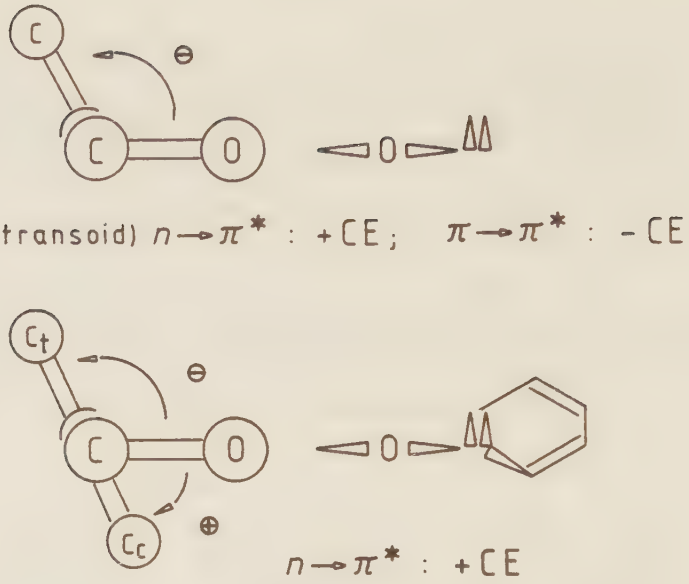


Abbildung 7 : Helizitätsregeln für inhärent chirale Arylketone und transoide Enone

tuenten). Für die R-Bande der Tetralone mit inhärent chiralem Chromophor kann man die Helizitätsregel[56] für Arylketone benutzen, die im Rahmen einer formalen Analogie zu den Regeln für cisoide und transoide Enone gleichfalls besagt, daß ein negativer (positiver) Torsionswinkel entlang der Einfachbindung zwischen Carbonylgruppe und transoider (cisoider) Seite des Benzolringes mit einem positiven Cotton-Effekt einhergeht.

Im Fall eines αß-ungesättigten Ketons tritt bei der $n \rightarrow \pi^*_3$-Anregung im Zielorbital eine weitere Knotenfläche senkrecht zur C=C-Doppelbindung durch deren Mitte auf. Daher erwartet man für die hinteren Sektoren einer Regel für koplanare Enone eine zur Sektorregel für gesättigte Ketone inverse Vorzeichenverteilung.[12] Dementsprechend findet man bei Verbindungen mit einem inhärent achiralen, weil koplanaren

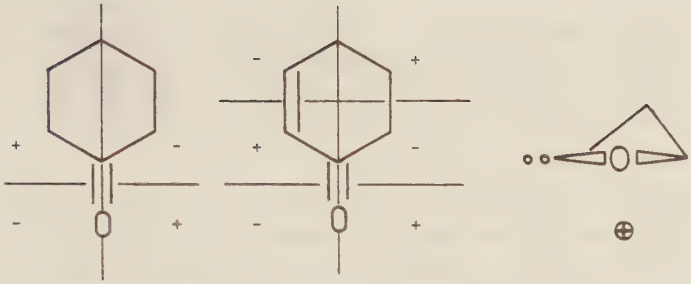
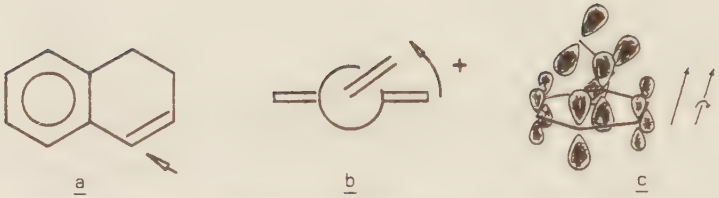


Abbildung 8 : Sektorregel für koplanare Enone; die Regel wird auch auf koplanare Arylketone angewandt

Enonchromophor wie in Abbildung 8 einen positiven Cotton-Effekt in der R-Bande. Da bei dieser Sofakonformation eins der Kohlenstoffatome aus der (den anderen fünf gemeinsamen) Ebene ausweicht, liegt hier eine Chiralität der zweiten Sphäre vor, deren Helizität für die Entstehung des Circulardichroismus von vorrangiger Bedeutung ist.

2.6. Circulardichroismus von Styrolen

Konjugation mit einer Doppelbindung erweitert den Benzolchromophor; dabei wirken sich die Aufspaltungen bei der Konfigurationswechselwirkung kräftig auf die $^1B_{1u}$-Bande (Benzol) aus, die stark bathochrom verschoben wird. Diese auffällige, meist mit Feinstruktur auftretende A-Bande[28] beherrscht die Spektren und überdeckt oft die längerwellige H-Bande[28]. Die qualitative Anwendung der Methode von Platt[23] läßt für die A-Bande ein spektroskopisches Moment q in Richtung des Substituenten erwarten; in der gleichen Raumrichtung, also entlang der C_2-Achse eines monosubstituierten Benzols (C_{2v}), liegt das elektrische Übergangsdipolmoment μ. Wenn also Elektronenladung auf eine chiral angeordnete Doppelbindung zu verschoben wird, kommt es zu einer Drehung der Elektronenladung und je nach



a b c

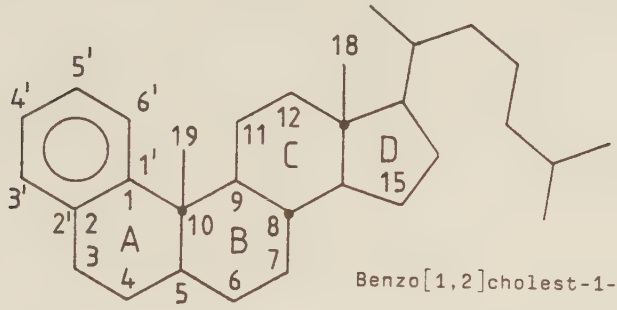
Abbildung 9a : Chirale Konformation eines 1,2-Dihydro-naphthalins.
9b : Positiver Torsionswinkel (right handed chirality[9]) um die Einfachbindung zwischen der Doppelbindung und der cisoiden Seite des Benzolrings; diese chirale Konformation des Styrolchromophors wird fortan nach Prelog[57] als P-Helizität bezeichnet
9c : Elektronenverschiebung und -drehung bei P-Helizität; die Zeichnung gibt die Vorgänge unvollständig und nicht maßstabsgetreu wieder

Absolutkonformation entsteht ein zum elektrischen Übergangsmoment μ paralleles oder antiparalleles magnetisches Übergangsmoment m; daher kann inhärente Chiralität des Chromophors zu großen Cotton-Effekten führen. Die Entstehung einer intensiven CD-Bande wird durch Abbildung 9c nur veranschaulicht, ohne einen Anspruch auf regelhafte Gültigkeit zu erheben.

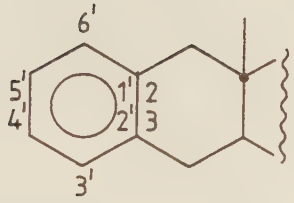
Crabbé[58] veröffentlichte eine Vorzeichenregel, wonach P-Helizität (Abb. 9) unabhängig von weiterer Substitution am Benzolring zu einem negativen Cotton-Effekt der A-Bande führen soll. Die Regel beruht auf Messungen an Verbindungen, die entweder konformativ beweglich sind oder die Sauerstoffsubstituenten am aromatischen Ring tragen, nämlich am C-3 des Steroidgrundkörpers Östra-1,3,5(10),6-tetraen (81). Ein solcher Substituent in meta-Position zur Doppelbindung kann das elektrische Übergangsmoment für die A- und H-Bande entscheidend beeinflussen. Ohne behaupten zu wollen, daß die Behandlung nach Platt[23] für den erweiterten Chromophor exakte Gültigkeit besitzt, kann man durch qualitative Anwendung derselben verständlich machen, daß das Moment μ in den Derivaten sogar eine Richtung senkrecht zur ursprünglichen einnehmen kann.

3. Syntheseteil

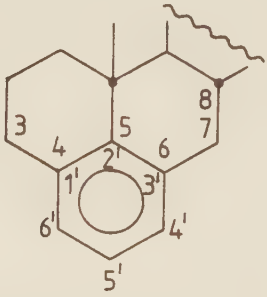
3.1. Nomenklatur und Bezifferung der C-Atome



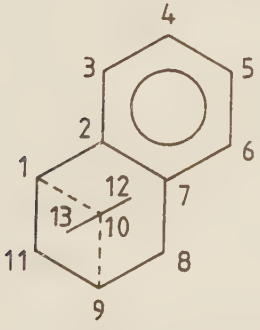
Benzo[1,2]cholest-1-en

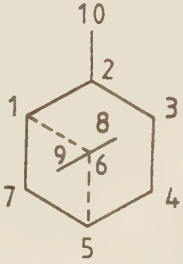


Benzo[2,3]cholest-2-en



Benzo[4,5,6]cholest-4-en





Pinan

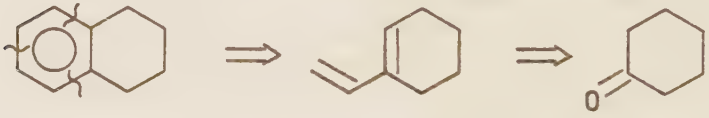
(1R,9R)-10,10-Dimethyl-tricyclo[7.1.1.$0^{2,7}$]undeca-2,4,6-trien

Hinweise : Im Text werden eckige Klammern durch runde ersetzt. Der Trivialname „Benzonorpinen" für 73 leitet sich von „10-Nor-pinan" ab.

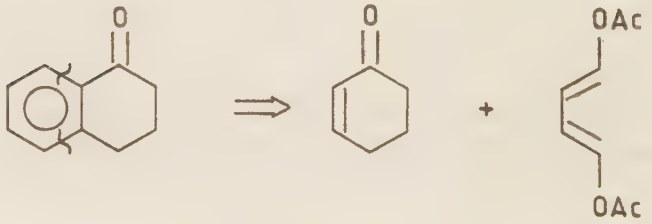
3.2. Synthesepläne zur Benzoanellierung

Über die Synthese aromatischer Benzolverbindungen erschien ein Übersichtsartikel von Bamfield und Gordon[59], der sich allerdings mit dem Problem der Benzoanellierung, also der Einbindung des Benzolchromophors in ein bestehendes Ringsystem, nicht systematisch befaßt. In der Folge werden die gebräuchlichen Methoden nach zwei Gesichtspunkten geordnet aufgeführt, nämlich nach der zugrundeliegenden Umwandlung funktioneller Gruppen auf dem Wege von der Ausgangs- zur Zielverbindung (FGI = functional group interconversion) und nach der Anzahl Kohlenstoffatome des Benzolrings (in spitzen Klammern aufgeführt) gerechnet, die entweder der Ausgangsverbindung (unterstrichene Zahl) oder den beim Aufbau des aromatischen Rings nötigen Reagenzien (als Summe angegeben) entstammen. Dabei bestehen so vielfältige Möglichkeiten der gezielten Einführung von Substituenten, daß ich mir den Verweis auf die Literatur erlaube.

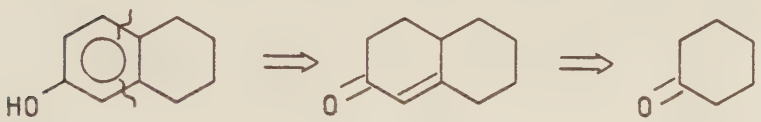
1) <2+2+2> FGI = Cyclohexanon - Tetralin
Paquette-Methode[60]; Substituenten[31]



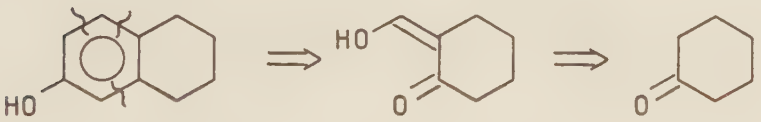
2) <2+4> FGI = Cyclohexenon - Tetralon
Diels-Alder-Methode mit trans,trans-1,4-Diacetoxybuta-1,3-dien[61] oder anderen brauchbaren Dienen[62]



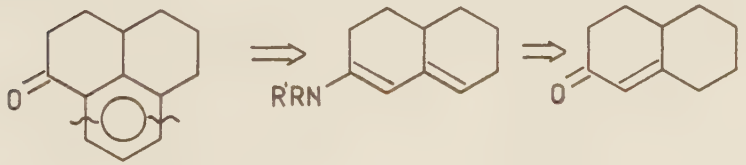
3) <2+4> FGI = Cyclohexanon - Hydroxytetralin (Phenol)
Robinson-Anellierung[63] und Aromatisierung[64];
neuere Methoden nach Boger[65] oder Takaki[66]



4) <2+1+3> FGI = Cyclohexanon - Hydroxytetralin (Phenol)
Prelog-Kondensation[67,68];
neuere Methoden nach Tius[69] oder Chan[70]

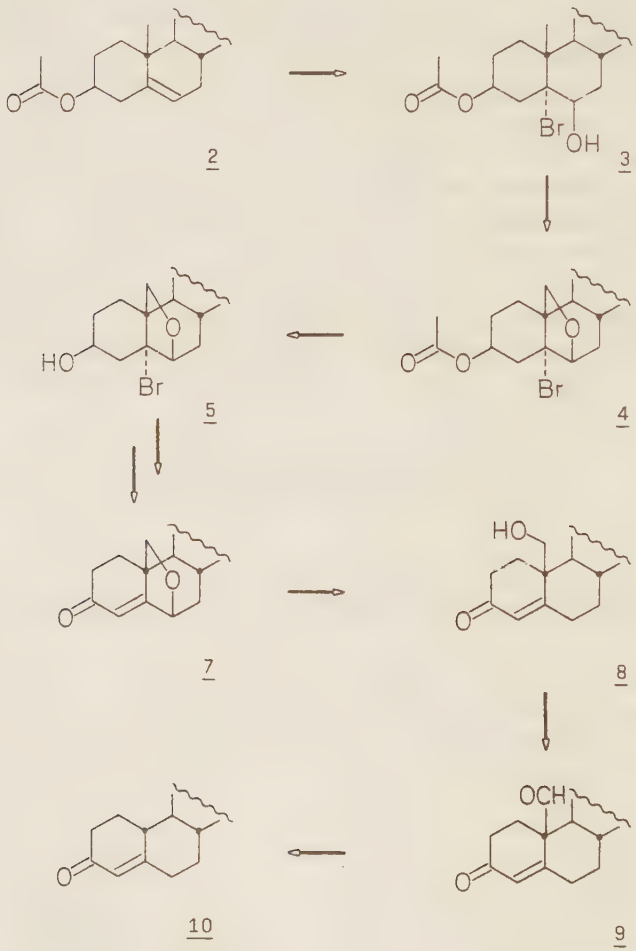


5) <3+3> FGI = Dekalinenon - Hexahydrophenalenon
Dienamin-Methoden : Pandit[71], Hoffmann[72]; andere[73]



3.3. Benzoanellierung <2+2+2> an 19-Nor-cholestan-3-on (zum 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en)

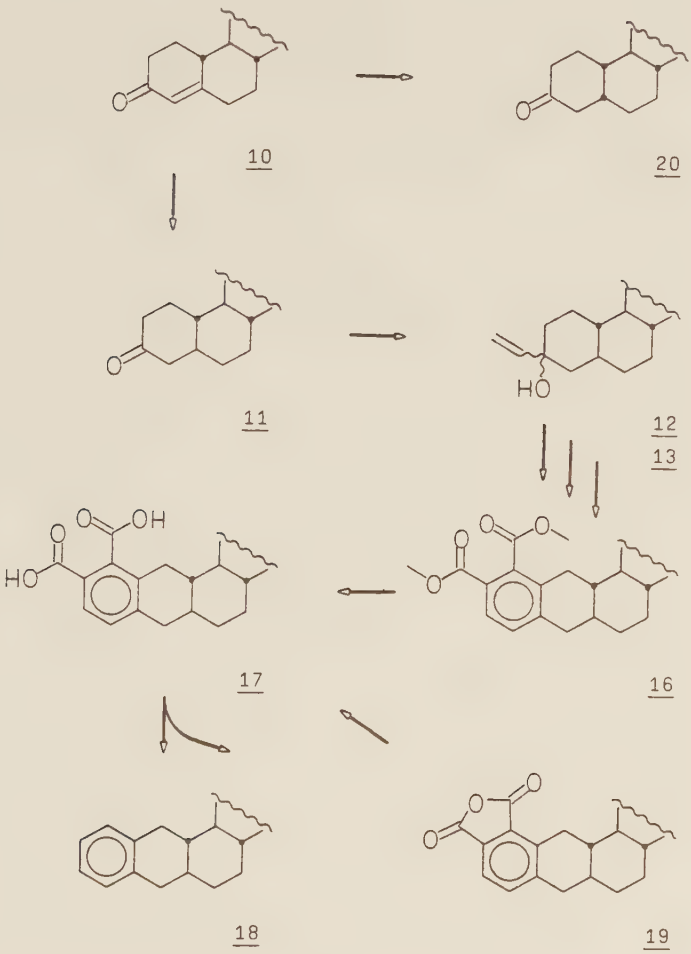
Das Cholesterinacetat 2 wurde durch azeotrope Veresterung von Cholesterin 1 erhalten.



2 3 4 5 7 8 9 10

Zum Abbau der 19-Methylgruppe wurde wie bei Lindner[74] vorgegangen.

Benzoanellierung an die Struktureinheit $-CH_2-CO-$



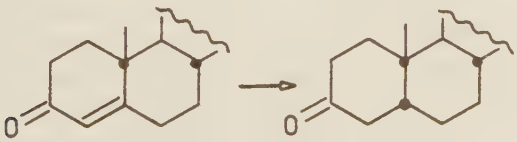
Die vorstehend gezeigte Methode zur Benzoanellierung folgt im wesentlichen einem Syntheseplan von Paquette[60].

Vorab galt es, die 19-Methylgruppe des Cholestangerüstes abzubauen und dabei die trans-Verknüpfung der Ringe A und B zu erhalten. Danach diente die Carbonylfunktion an C-3 als Anker für den Aufbau des aromatischen Ringes. Wie im folgenden dargestellt wird, entfielen dank dieser Planung Unsicherheiten bezüglich der Stereochemie (Konfiguration an C-5) während andererseits das Problem mit der Regiochemie der Anellierung (2,3 oder 3,4) auftrat, das mit Hilfe der Erfahrungen aus meiner Diplomarbeit gelöst wurde.

Die Methode zum Abbau der 19-Methylgruppe soll nur skizzenhaft kommentiert werden. Cholesterinacetat 2, hergestellt (77 % d. Th.) durch saure azeotrope Veresterung von Cholesterin 1, wurde mit N-Bromacetamid in Dioxan (+wäßrige Perchlorsäure) bei 10 °C zum 5α-Brom-3β-acetoxy-cholestan-6β-ol (3) (52 % d. Th.; MS: M^+=526/524) umgesetzt. Diese Reaktion stellte den Schritt mit der schlechtesten Ausbeute auf dem Wege zum 19-Nor-keton dar, weil ein Nebenprodukt entstand und durch Kristallisation abgetrennt werden mußte. Von der axialen Hydroxylgruppe wurde dann die Etherbrücke zur 19-Methylgruppe geschlagen (83 % d. Th.), indem das Bromhydrin mit essigsäurefeuchtem Bleitetraacetat, Calciumcarbonat und Iod in siedendem Cyclohexan unter Bestrahlung mit einer 1000 W Lampe zum cyclischen Ether 4 umgesetzt wurde (MS : M^+=522/524). Diese für den Abbau entscheidende Funktionalisierung an C-19 zählte auch in bezug auf die Reinigung durch Kristallisation zu den problemlosen Syntheseschritten. Danach konnte die schützende Estergruppe durch Verseifung mit Natriummethanolat in Methanol/Ether wieder entfernt (97 % d. Th.) werden; der so erhaltene Alkohol 5 wurde nach Jones[75] zum Keton 6 oxidiert und dieses Produkt mit Triethylamin/Methylenchlorid gerührt, um den Bromwasserstoff quantitativ abzuspalten (95 % d. Th.). Auf diese Weise gelangte man zum Enon 7 (IR : 1670 cm^{-1}). Zur reduktiven Öffnung der Etherbrücke wurde mit aktiviertem Zink in essigsaurer iso-Propanol-Lösung und dann mit

Oxalsäure behandelt; so entstand das 19-Hydroxy-4-en-3-on 8 (IR : 1670 cm^{-1}; MS : M^+ = 400) in 60%iger Ausbeute. Zur Oxidation des Alkohols 8 wurden 5 Äquivalente Pyridin und 3,5 (statt 2,5 für Pyridiniumdichromat[76]) Äquivalente Chromtrioxid nacheinander vorsichtig bei 0 °C in Methylenchlorid eingetragen; die Umsetzung mit der so bereiteten Suspension war nach 15stündigem Rühren bei Raumtemperatur vollständig und blieb auf der Stufe des Aldehyds 9 stehen, der unverzüglich basisch zum 19-Nor-cholest-4-en-3-on (10) (NMR : 5,85 ppm <s>; IR : 1680 und 1620 cm^{-1}; MS : M^+=370) decarbonyliert (50 % d. Th. über beide Schritte) wurde.

Um stereoselektiv das 19-Nor-cholestan-3-on (11) mit der 5α-Stereochemie zu erhalten, wurde die C=C-Doppelbindung mit Lithium in Ethylamin nach Burgstahler[77] reduziert. Zum Vergleich wurde das Enon 10 auch zum epimeren 19-Nor-5ß-cholestan-3-on (20) katalytisch hydriert (75 % d. Th.). In beiden Fällen ging die Reduktion zum Teil weiter zu den 3-Hydroxy-steroiden; die Behandlung der Reaktionsprodukte mit Jones-Reagenz verbesserte die Ausbeuten, ohne daß hiervon die Stereochemie der Ringverknüpfung betroffen wäre. Beide Verfahren zur Reduktion der Doppelbindung erwiesen sich nicht als voll stereoselektiv; laut DC entstanden in beiden Fällen einige Prozent des jeweiligen Epimeren 11 bzw. 20. Die entscheidende Trennung der Epimeren mittels SC gelang zwar, senkte aber die Ausbeute an 11 auf 60 % d. Th. Ein zusätzlicher Nachweis der erfolgreichen Trennung sollte mittels GC erfolgen. Im Falle der 19-Methyl-steroide 5ß-Cholestan-3-on (21), gewonnen durch katalytische Hydrierung von 57, und 5α-Cholestan-3-on (23) erprobte ich ge-



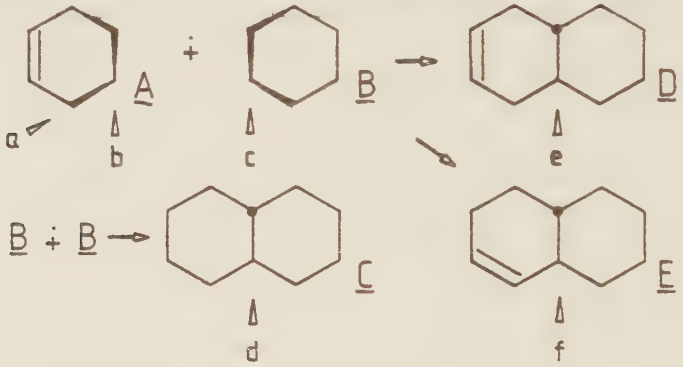
57 21

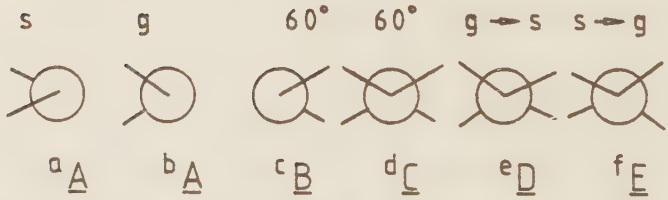
eignete Bedingungen zur GC-Trennung der Epimeren, fand aber für die analogen 19-Nor-cholestan-3-one keine Trennung ohne teilweise Überlappung der Kurven, weshalb die Anwesenheit von Spuren des Epimeren 20 in der Ausgangsverbindung 11 für die Benzoanellierung nicht mittels GC untersucht werden konnte. Das Produkt erwies sich aber als schmelzpunktrein, das heißt, daß der Schmelzpunkt auch nach wiederholten Kristallisationen unverändert blieb. Die Unterscheidung und Strukturaufklärung der Diastereomeren 11 und 20 erfolgt hauptsächlich anhand der ^{13}C-NMR-Spektren (siehe Kap. 4.2.) und des Circulardichroismus (siehe Kap. 4.15.). Die anderen spektroskopischen Methoden sind dazu weniger geeignet. Die Massenspektren gleichen einander, allerdings tritt nur im Falle des Ketons 20 ein Fragment mit m/e=302 auf, das vom Verlust des A-Rings (-70 <C_4H_6O>) herrühren kann. Die IR-Spektren (ungefähr gleiche Lage der C=O-Absorption gesättigter Ketone) unterscheiden sich nur im Fingerabdruckbereich durch Absorptionen bei 1200 cm^{-1} bzw. 1230 cm^{-1}. In den NMR-Spektren erscheinen die Signale der 18-Methylgruppen an gleicher Stelle. Die Chiralitätszentren C-5 und C-10 wurden im Lauf der weiteren Synthese nicht mehr angetastet.

Eine Grignard-Reaktion (93 % d. Th.) des 19-Nor-cholestan-3-ons (11) mit Vinylmagnesiumbromid in THF führte zu den diastereomeren Alkoholen 3β-Vinyl-19-nor-cholestan-3α-ol (12) und 3α-Vinyl-19-nor-cholestan-3β-ol (13), deren Zuordnung auf der unterschiedlichen Retention bei der Chromatographie beruht, denn das Steroid mit axialer 3α-Hydroxygruppe soll[78] zuerst eluiert werden (wenn nötig kann man die Stereochemie mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie anhand des γ-Effekts des Sauerstoffs auf C-1 und C-5 sichern[79]). Die nächsten 3 Schritte wurden wie folgt zusammengefaßt : Erst wurde durch Erhitzen einer benzolischen Lösung der beiden Alkohole 12 und 13 mit katalytische Mengen p-Toluolsulfonsäure dehydratisiert; dabei bildete sich das 3-Vinyl-19-nor-cholest-2-en (14). Wegen der geringen Stabilität[31]

solcher Diene bei höheren Temperaturen wurde der Lösung von vornherein das Dienophil Acetylendicarbonsäuredimethylester (DMAD) als reaktionsfähiger Reaktionspartner zugesetzt, um Nebenreaktionen zuvorzukommen. Dann folgte die eigentliche Diels-Alder-Reaktion mit DMAD zum Addukt 15; dieses Dien wurde mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) in benzolischer Lösung zum Dimethylester 16 (IR : 1720 cm^{-1}; MS : M^+=522 und m/e=490 als Basispeak durch Abspaltung von Methanol) aromatisiert (1,6 % d. Th. über drei Schritte). Die ausgesprochen schlechte Ausbeute beruhte auf der Bildung eines unpolaren Nebenprodukts aus dem Dien 14 und der Notwendigkeit, auf dieser Stufe besonders sorgfältig zu reinigen. Später kann nämlich eine regioisomere Verunreinigung wie etwa 19-Nor-benzo(3,4)cholest-3-en auf chromatographischem Wege nicht mehr entfernt werden, weil es genau wie die Zielverbindung 18 mit der Lösungsmittelfront eluiert. In der Tat fand ich in den Hochfeld-NMR-Spektren des Dimethylesters 16 kleinere (19 % laut Integration) Signale eines Nebenprodukts, das möglicherweise durch die unerwünschte Anellierung an C-3 und C-4 entstand (AB-System aromatischer Protonen bei 7,53 und 7,14 ppm mit J = 8 Hz; 2 zusätzliche Singuletts von Methylesterprotonen bei ca. 3,85 ppm). Daraufhin wurde die Reinigung mittels MDSC so lange fortgesetzt, bis mit Hilfe der NMR-Spektroskopie kein Nebenprodukt mehr nachzuweisen war. Zur weiteren Sicherheit wurde noch durch Kristallisation gereinigt; damit waren die Schwierigkeiten überwunden, eine völlig einheitliche präparative Probe für die Synthese der Zielverbindung 18 bereitzustellen. Vielleicht kann man die Probleme mit dem Dien 14 durch eine Verlängerung der Synthese mildern, wenn man aus den Alkoholen 12 und 13 erst die Tosylate herstellt und dann bei RT mittels einer Aluminiumoxidsäule detosyliert. Mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie (siehe Kap. 4.2.) konnte der Beweis erbracht werden, daß das Produkt der Benzoanellierung die gewünschte Konstitution besitzt. Die beobachtete Produktverteilung beruht auf der in

der Steroidchemie altbekannten[80] höheren Stabilität der Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 gegenüber derjenigen zwischen C-3 und C-4 bei 5α-Konfiguration; diese beeinflußt die Orientierung vieler Reaktionen wie zum Beispiel der Bromierung von Cholestan-3-on an C-2, die über eine olefinische Zwischenstufe verläuft. Die unterschiedliche Stabilität wird mit Hilfe von Abbildung 10 verdeutlicht :





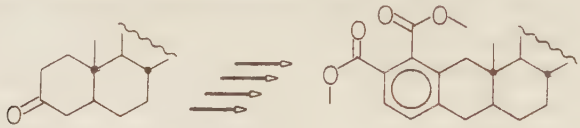
^{a}A ^{b}A ^{c}B ^{d}C ^{e}D ^{f}E

Der Cyclohexenhalbsessel weist paraständig zur Doppelbindung einen geöffneten Torsionswinkel (g) von +67° und metaständig einen geschlossenen Torsionswinkel (s) von -49° auf[45]. Aufgrund der trans-Verknüpfung der Ringe A und B verlangen diese Geometrien, daß sich der Torsionswinkel C(9)-C(10)-C(5)-C(6) des B-Rings im Falle eines Δ^2-Olefins etwas schließt und daß sich der B-Ring-Torsionswinkel im Falle eines Δ^3-Olefins vergleichsweise weiter öffnet. Letzteres kostet naturgemäß mehr Energie, also kann umgekehrt betrachtet der A-Ring im Falle eines Δ^3-Olefins nicht so leicht die günstige Halbsesselkonformation einnehmen.

Die nun erforderliche Verseifung des Dimethylesters führt unter basischen Bedingungen erfahrungsgemäß[31] schnell zum Monomethylester, dessen weitere Verseifung lange Reaktionszeiten erfordert, da der nucleophile Angriff der Hydroxyd-Ionen auf die verbleibende Methoxycarbonylgruppe vom Carboxylat-Anion behindert wird. Als Alternative bot sich eine saure Verseifung[81] in 90%iger Essigsäure an. Als Protonenquelle diente Perchlorsäure und als Versuchskaninchen der Dimethylester 28, der so innerhalb von nur 3 Stunden beim Erhitzen unter Rückfluß glatt und quantitativ die Dicarbonsäure 29 lieferte. Daraufhin wurde die saure Verseifung auch bei der Synthese der 19-Nor-dicarbonsäure 17 - mit Erfolg - angewendet. Für den letzten Schritt, die Decarboxylierung mit Kupfer in Chinolin, wurden schon Verbesserungen gefunden[31,82], nämlich der Zusatz von Kupfer(I)oxid oder 1,10-Phenanthrolin. Trotzdem muß man mit mäßigen Ausbeuten rechnen, da sich bei den hohen Temperaturen leicht das Phthalsäureanhydridderivat 19 durch Dehydratisierung bildet. Dieses Anhydrid kann man allerdings einfach isolieren und wieder zur Dicarbonsäure 17 alkalisch verseifen. Diese Reaktionsfolge, das Verseifen und Decarboxylieren des Materials, wurde viermal wiederholt (13 % d. Th. bezogen auf den Diester). Mittels GC und DC konnte die Einheitlichkeit des 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-ens (18) (MS : M^+=406) bestätigt werden; die NMR-Spektroskopie lieferte noch einen Beweis, daß der aromatische Ring an C-2 und C-3 (statt C-3 und C-4) anelliert wurde : es traten vier und nicht drei Signale der benzylischen Protonen auf (Konformationsanalyse : siehe Kapitel 4.1.).

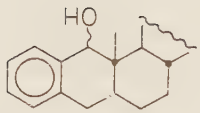
3.4. Benzoanellierung <2+2+2> an Cholestan-3-on (zum Benzo(2,3)cholest-2-en)

Die Ausgangsverbindung Cholestan-3-on (23) erhielt man nach katalytischer Hydrierung von Cholesterin 1 zu Cholestan-3β-ol (22) und anschließender Jones-Oxidation[75] der Hydroxylgruppe.



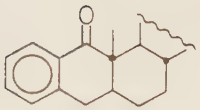
23

28

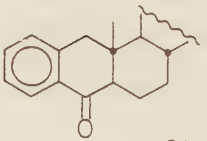


35: 1β-OH
36: 1α-OH

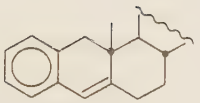
30



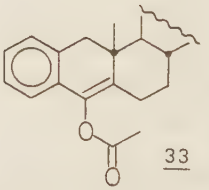
32



31



34



33

Die Anellierung folgt im wesentlichen einem Plan von Paquette[60].

Das Benzo(2,3)cholest-2-en (30), von dem nun auch Hochfeld-NMR-Spektren gemessen werden konnten, wurde wie in der Diplomarbeit[31] synthetisiert :

a) Grignard-Reaktion von Cholestan-3-on (23) mit Vinylmagnesiumbromid in THF zu den epimeren 3ξ-Vinyl-cholestan-3ξ-olen 24 und 25
b) Dehydratisierung zum 3-Vinyl-cholest-2-en (26) unter saurer Katalyse durch p-Toluolsulfonsäure
c) Diels-Alder-Reaktion mit DMAD zum Addukt 27
d) Aromatisierung mit DDQ zum 5',6'-Dimethoxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en (28)
e) Verseifung zum 5',6'-Dicarboxy-benzo(2,3)cholest-2-en (29), alkalisch oder sauer
f) Decarboxylierung mit Kupfer in Chinolin

Zur Benzyloxidation wurde 30 mit Chromtrioxid in einem Gemisch aus Acetanhydrid und Petrolether behandelt. Dabei fielen neben dem Edukt (18 % d. Th.) ungefähr gleiche Mengen der beiden Arylketone (IR : 1688 cm^{-1} bzw. 1689 cm^{-1}) Benzo(2,3)cholest-2-en-4-on (31) (23 % d. Th.) und Benzo-(2,3)cholest-2-en-1-on (32) (20 % d. Th.) an; hier spielt eine sterische Hinderung augenscheinlich keine große Rolle. Die beiden Ketone kann man anhand der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der 19-Methylgruppen zuordnen; wie die folgende Tabelle zeigt, wird das Singulett im Falle der 1-Ketone deutlich zu tieferem Feld verschoben :

Cholestan-1-on (46)	δ = 1,15 ppm
Cholestan-4-on[83]	δ = 0,74 ppm
5β-Cholestan-4-on[83]	δ = 1,10 ppm
Cholest-2-en-1-on (77)	δ = 1,07 ppm
Cholest-2-en-4-on[84]	δ = 0,85 ppm
Benzo(2,3)cholest-2-en-1-on (32)	δ = 1,05 ppm
Benzo(2,3)cholest-2-en-4-on (31)	δ = 0,82 ppm

Außerdem erwartet und findet man nur für das 4-Keton ein AB-System benzylischer Protonen an C-1 mit der typischen Kopplungskonstanten geminaler Protonen von 16 Hz. Das Mas-

senspektrum des 1-Ketons 32 weist ähnliche Fragmentierungen der Ringe A und B auf wie Androst-2-en-1-on[85] :

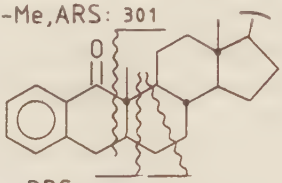


Abbildung 11

Das Benzo(2,3)cholesten-4-on wurde mit Acetanhydrid unter saurer Katalyse zum Enolacetat 4-Acetoxy-benzo(2,3)cholest-2,4-dien (33) (IR : 1767 cm^{-1}; MS : M^+=476) derivatisiert (15 % d. Th.); die Umsetzung gelang nicht quantitativ (ca. 60%ig), aber das Edukt ließ sich chromatographisch sicher abtrennen. Außerdem trat das Styrol Benzo(2,3)cholest-2,4-dien (34) (MS : M^+=418) als unpolares Nebenprodukt (8 % d. Th.) auf; formal betrachtet muß bei dieser Nebenreaktion das Keton 31 reduziert worden sein. Die NMR-Spektren der beiden Produkte ähneln zwar einander, jedoch erscheinen einige Signale des Enolacetates 33 deutlich verbreitert, nämlich diejenigen eines aromatischen Protons, des pseudo-axialen Protons an C-1, eines Protons an C-6 sowie der drei Protonen an C-19. Augenscheinlich liegt bei Raumtemperatur Koaleszenz vor, verursacht durch die im Vergleich mit den beiden anderen Enolacetaten 56 und 60 (durch die Nachbar-wasserstoffatome an C-6 und C-3') eingeschränkte Beweglich-keit der Acetoxygruppe, denn deren Carbonylgruppe erzeugt einen Anisotropiekegel, der je nach seiner Stellung im Raum die chemischen Verschiebungen einiger Nachbarprotonen un-terschiedlich beeinflussen kann. Würden verschiedene Kon-formationen des A-Rings Koaleszenz verursachen, dann wären beide Teile des AB-Systems der Protonen an C-1 gleicher-maßen betroffen, weil beide Protonen dann im Anisotropie-kegel des Benzolrings wandern; im vorliegenden Fall wirkt sich die Linienverbreiterung nur auf das der Acetoxygruppe näherstehende 1α-Proton aus.

Bei der Reduktion von Benzo(2,3)cholest-2-en-1-on (32) mit Lithiumaluminiumhydrid in THF entstanden beide mögliche Produkte, das Benzo(2,3)cholest-2-en-1β-ol (35) mit pseudo-äquatorialer (e') Hydroxylgruppe und Benzo(2,3)cholest-2-en-1α-ol (36) mit pseudo-axialer (a') Hydroxylgruppe (beide MS : M^+=436 und RDA-Fragment=120). Die Diastereomeren werden wie folgt unterschieden bzw. zugeordnet :

a) e'-35 hat einen niedrigeren Schmelzpunkt und einen größeren R_F-Wert (Chromatographie an Kieselgel) als a'-36, was man entweder mit geringerer Polarität oder mit schwächeren intermolekularen Wechselwirkungen der sterisch stärker abgeschirmten (C-Ring, 19-Methylgruppe) e'-Hydroxylgruppe erklären kann

b) das NMR-Signal der 19-Methylgruppe von e'-35 liegt bei tieferem Feld und wird bei Zugabe vergleichbarer Mengen Shiftreagenz Eu(fod)$_3$-d_{27} deutlich weiter zu tieferem Feld verschoben als das der 19-Methylgruppe von a'-36. Trifft man eine Zuordnung unter der Annahme, daß wegen des kleineren Abstands der e'-Hydroxylgruppe von der 19-Methylgruppe eine stärkere Verschiebung induziert wird, bleiben noch Zweifel, weil der Winkelterm der McConell-Robertson-Beziehung bei den Diastereomeren aufgrund der Möglichkeit unterschiedlicher Komplexkonformationen nicht zwangsläufig gleich groß ist und weil die Komplexe nicht gleich stabil sein müssen, wie aus der Argumentation bei Punkt a) hervorgeht

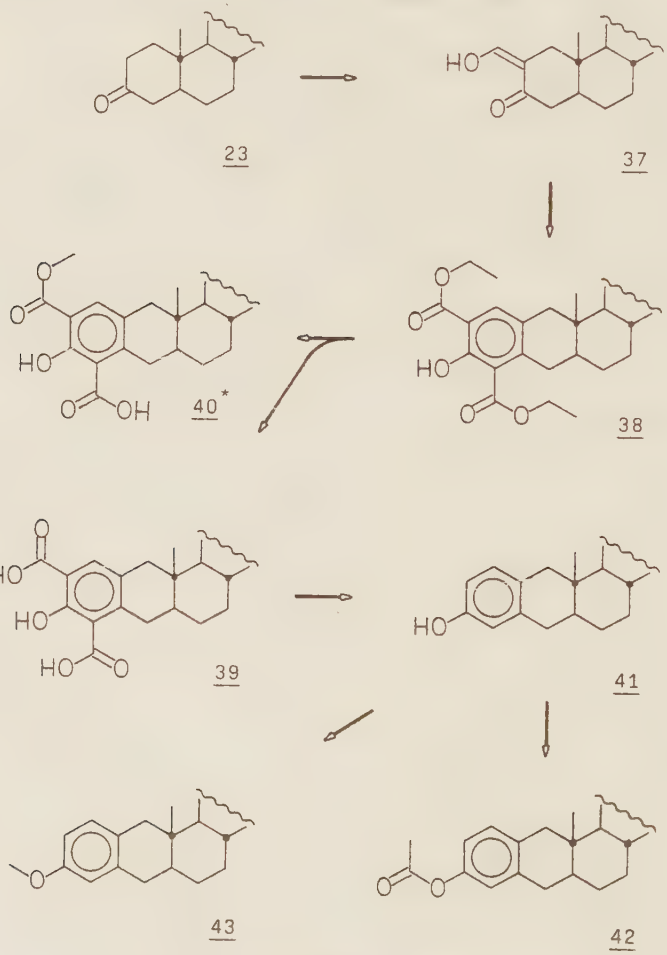
c) die CMR-Daten (siehe Kap. 4.2.) erlauben dagegen die eindeutige Zuordnung der Stereochemie, die auch mittels NOE-Differenz-Messungen hätte erhalten werden können

d) e'-35 zeigt einen negativen, a'-36 einen positiven Cotton-Effekt in der α-Bande (siehe Kap. 4.9.)

e) e'-35 ensteht zwar mit höherer Ausbeute (40 % d. Th.) als a'-36 (30 % d. Th.), die 19-Methylgruppe behindert den Angriff von der Oberseite (β) jedoch nicht so sehr, daß die 1β-Hydroxyverbindung als alleiniges Produkt des Angriffs von der α-Seite auftritt

3.5. Benzoanellierung <2+1+3> an Cholestan-3-on (zum Benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol)

Cholestan-3-on (23) wurde nach katalytischer Hydrierung und anschließender Jones-Oxidation[75] von Cholesterin 1 erhalten.



Der Synthese liegt die Prelog-Kondensation[67,68] zugrunde.

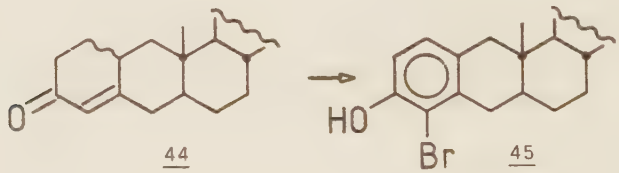
* oder der regioisomere 3'-Methoxycarbonyl-5'-carboxy-steroid

Die im folgenden beschriebene Synthese der 4'-Hydroxy-benzo(2,3)cholest-2-ene erwies sich sowohl in bezug auf die Ausbeuten als auch auf Erhalt und Nachweis der gewünschten Regiochemie als problemlos.

Der entscheidende Schritt zum Aufbau des aromatischen Rings bestand aus der Prelog-Kondensation[67] (41 % d. Th.) von 2-Hydroxymethylen-cholestan-3-on (37) und Acetondicarbonsäurediethylester. Aus dem Primärprodukt, dem Natriumsalz des Phenols, wurde das 3',5'-Diethoxycarbonyl-benzo(2,3)-cholest-2-en-4'-ol (38) (MS : M^+=580 / IR : zwei Carbonylschwingungen bei 1740 cm^{-1} und bei 1677 cm^{-1}; bei 3290 cm^{-1} O-H in intramolekularer H-Brücke zu einer Carbonylgruppe) durch Aufkochen mit Essigsäure freigesetzt. Die NMR-Signale der beiden benzylischen Protonen an C-1 erscheinen als typisches AB-System geminaler Protonen mit einer Kopplungskonstanten von 16 Hz; im Falle einer Anellierung an C-3 und C-4 hätte man kein solches AB-System beobachten können.

Bei der Verseifung des Diethylesters 38 mit methanolischer Kalilauge entstand neben der Dicarbonsäure 3',5'-Hydroxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (39) (46 % d. Th.) ein Methylhalbester 40 (32 % d. Th.), weshalb mir diese Reaktionsführung ungeeignet erscheint. Die beiden Produkte lassen sich allerdings sicher mittels SC trennen; dagegen versagte die von Prelog et al.[67] angegebene Reinigungsmethode des vierfachen Umlösens aus Aceton wegen der bemerkenswert geringen Löslichkeit in den gängigen organischen Solventien. Vom Methylhalbester 40 konnte wenigstens ein Hochfeld-NMR-Spektrum aufgenommen werden, für NOE-Differenz-Experimente löste sich jedoch nicht genug, um festzustellen, welche Carboxylgruppe verestert wurde. Probeweise wurde 40 mit Kupfer in Chinolin unter Rückfluß erhitzt, um die Struktur des Derivates zu untersuchen. Der Methylhalbester 40 selbst schien laut DC und NMR-Spektrum einheitlich zu sein, bei der Reaktion bildeten sich aber zwei Haupt- und mehrere Nebenprodukte, weshalb der Versuch der Strukturaufklärung abgebrochen wurde.

Aus der Dicarbonsäure 39 erhielt ich nach der Decarboxylierung mit Kupferpulver in siedendem Chinolin das Phenol Benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (41) in auffallend hoher Ausbeute (76 % d. Th.), verglichen mit den Aromatensynthesen aus den alkylsubstituierten o-Dicarbonsäuren 17, 29, 52 oder 72, die leicht Wasser abspalten. In den Massenspektren des Phenols (MS : M^+=436) und seiner Derivate finden sich Signale von Fragment-Ionen aus der formalen RDA-Reaktion[86] (siehe Kap. 4.3.). Das Acetat 4'-Acetoxy-benzo(2,3)cholest-2-en (42) (MS : M^+=478) erhält man am besten durch die Umsetzung mit Acetanhydrid und Pyridin (87 % d. Th.); das Acetat (IR : C=O des Arylesters bei 1765 cm^{-1}) wurde bei einem Versuch der Kristallisation aus Methanol laut DC zur Hälfte wieder zum Phenol (IR : freies O-H bei 3600 cm^{-1}) verseift. Der Methylether 4'-Methoxy-benzo(2,3)cholest-2-en (43) (MS : M^+=450) wird am besten mit Natriumhydrid und Methyliodid in THF hergestellt (77 % d. Th.); das Phenol 41 setzte sich bei vorhergehenden Versuchen, mit Diazomethan unter Katalyse durch HBF_4 zu verethern, immer nur teilweise um (ca. 20 %).



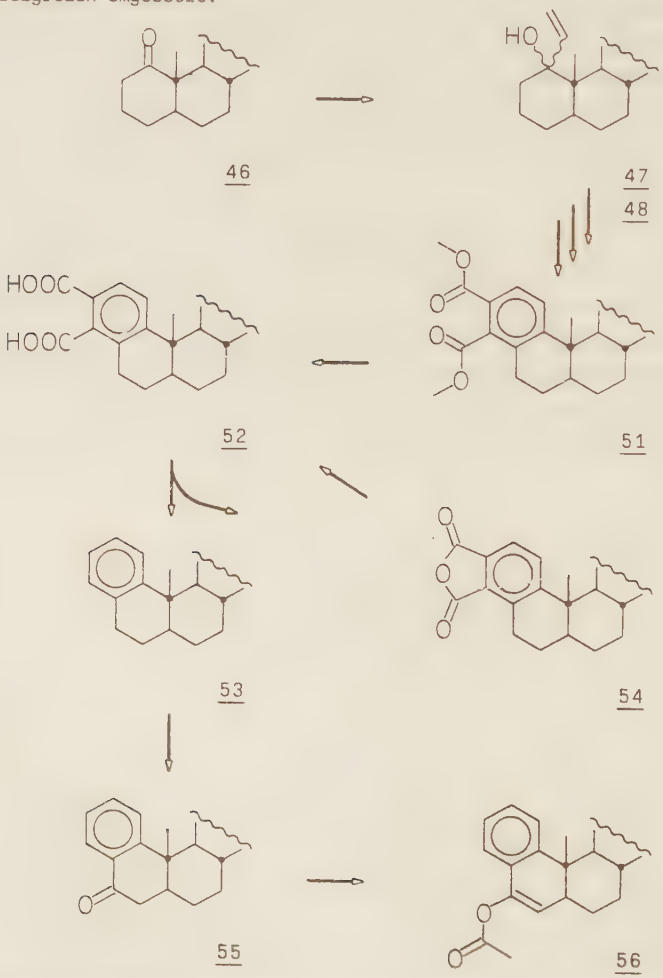
44 45

Das Enon 44 war wie in der Diplomarbeit[31] noch einmal über eine Robinson-Anellierung[63] synthetisiert worden (Pyrrolidinoenamin von 23 mit Methylvinylketon umgesetzt; 20 % d. Th.). Wenn das Produkt auch laut DC einheitlich zu sein schien, je nach Anzahl der Kristallisationen varierten die Schmelzpunkte der Proben und deren Cotton-Effekte[87], die sich sogar im Vorzeichen unterschieden. Augenscheinlich

bestand das Material aus zwei isomeren Produkten, entweder aus Diastereomeren (Stereochemie an C-2) oder aus Regioisomeren (Anellierung an C-2 und C-3 oder aber an C-3 und C-4). Interessehalber wurde eine mehrfach kristallisierte Probe des Enons 44 mit Lithiumiodid und Kupfer(II)bromid in Acetonitril gelöst und über Nacht gerührt. Unter diesen Bedingungen schritt die Oxidation weiter als für die Reaktion mit Lithiumbromid/Kupfer(II)bromid beschrieben, das Enon wurde nicht nur zum Phenol (IR : O-H bei 3515 cm^{-1}) aromatisiert[64] sondern auch regiospezifisch bromiert (MS : M^+=516 und 514 mit gleicher Intensität); es traten außerdem noch ein weiteres Haupt- und drei Nebenprodukte auf. Die Position des Bromsubstituenten läßt sich anhand der NMR-Kopplungskonstanten (8 Hz; ortho) der beiden aromatischen Protonen bestimmen, es handelt sich um das 3'-Brombenzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (45). Auch hier findet man die geminale NMR-Kopplungskonstante von 16 Hz für das AB-System der Protonen an C-1.

3.6. Benzoanellierung <2+2+2> an Cholestan-1-on (zum Benzo(1,2)cholest-1-en)

Die Ausgangsverbindung, das Cholestan-1-on (46), wurde von Dr. Pant in acht Stufen aus Cholesterin erhalten und zum Dimethylester 51 erfolgreich umgesetzt.



46 47 48 51 52 53 54 55 56

Die Anellierung folgt im wesentlichen einem Plan von Paquette[60].

Vom 3',4'-Dimethoxycarbonyl-benzo(1,2)cholest-1-en (51) aus führte die alkalische Esterverseifung zu der Dicarbonsäure 3',4'-Dihydroxycarbonyl-benzo(1,2)cholest-1-en (52) und die anschließende Decarboxylierung mit Kupfer in Chinolin zum Benzo(1,2)cholest-1-en (53) und dem dehydratisierten Nebenprodukt Cholest-1-eno(1,2-d)isobenzofuran-1',3'-dion (54). Die Gesamtausbeute für die Anellierung, ausgehend von Cholestan-1-on (46), betrug 13 % d. Th. Im NMR-Spektrum des Aromaten 53 (MS : M^+=420) tritt im Gegensatz zum Benzo-(2,3)cholest-2-en (30) das Resonanzsignal eines der vier aromatischen Protonen bei tieferem Feld (7,35 ppm statt 7,1 ppm) auf, und im CMR-Spektrum erscheint das Signal von C-11 (26,0 ppm) im Vergleich mit demjenigen von Cholest-1-en (22,2 ppm) auffällig zu tiefem Feld verschoben. Diese Besonderheiten werte ich als Folge der starken sterischen Wechselwirkung zwischen der Methylengruppe von C-11 und dem aromatischen Wasserstoffatom an C-6'. Abgesehen davon unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der 18-Methylgruppen (^{1}H-NMR) der aromatischen Kohlenwasserstoffe in Abhängigkeit vom Ort der Benzoanellierung :

Benzo(2,3)cholest-2-en (30)	δ = 0,67 ppm
19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18)	δ = 0,68 ppm
Benzo(1,2)cholest-1-en (53)	δ = 0,76 ppm
Benzo(4,5,6)cholest-4-en (61)	δ = 0,74 ppm
4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (66)	δ = 0,75 ppm

Ein Substituent im Bereich des A-Rings beeinflußt die chemische Verschiebung der 18-Methylgruppe natürlich nicht so stark wie die der 19-Methylgruppe, die im Falle des Aromaten 53 1,09 ppm beträgt.

Im Zuge der Synthese wurde auch das Phthalsäureanhydrid-derivat (IR: C=O bei 1840 cm^{-1} und 1770 cm^{-1}) Cholest-1-eno(1,2-d)isobenzofuran-1',3'-dion (54) (MS : M^+=490) durch Dehydratisierung mit Acetanhydrid aus der Dicarbonsäure 52 erhalten (91 % d. Th.).

Aus dem Aromaten 53 bildete sich durch Benzyloxidation mit Luftsauerstoff allmählich und fast ohne Nebenprodukte das Benzo(1,2)cholest-1-en-3-on (55) (39 % d. Th. Produkt und 34 % d. Th. Edukt). Dieses Arylketon (IR : C=O bei 1692 cm^{-1}) gab im MS-Spektrum eine ähnliche B-Ring-Spaltung[88] wie Androst-1-en-3-on :

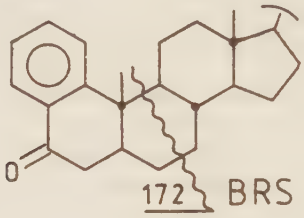


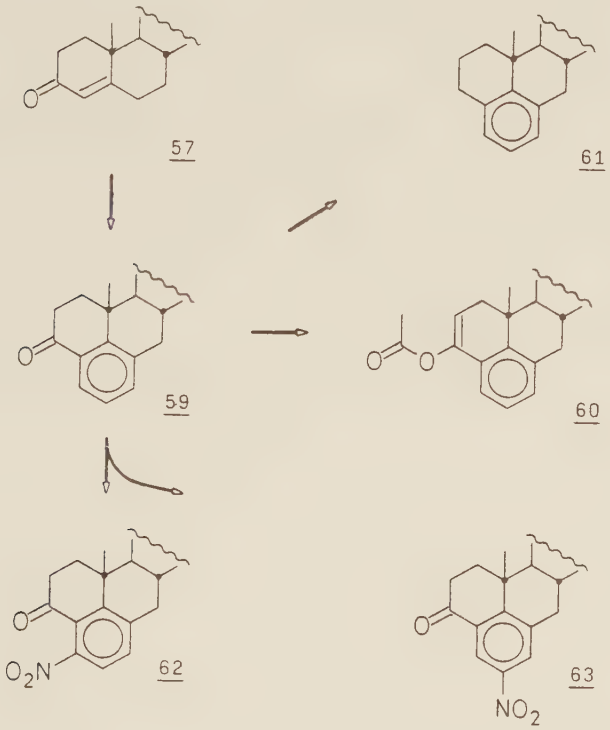
Abbildung 12

Das NMR-Signal der 19-Methylgruppe des Arylketons 55 wird im Vergleich mit demjenigen des Aromaten 53 etwas zu hohem Feld verschoben (1,06 ppm statt 1,09 ppm). Der Anisotropie-Kegel der Carbonylgruppe kann zwar diesen Unterschied verursachen, wenn der A-Ring eine Halbwannen-Form einnimmt, in der C-10 und die Carbonylgruppe (C-3) nach oben weisen. Da aber zwei konformationsabhängige Anisotropie-Effekte von Mehrfachbindungen (Aromat und C=O) auf die Methylgruppe einwirken, läßt sich die A-Ring-Konfomation so nicht untersuchen.

Das Arylketon konnte mit Acetanhydrid unter Katalyse von p-Toluolsulfonsäure nicht quantitativ zum 3'-Acetoxy-benzo(1,2)cholesta-1,3-dien (56) umgesetzt (ca. 90%ig) werden, außerdem bildete aus dem Enolacetat allmählich wieder das Keton zurück. Die Rückreaktion zum Keton, formal betrachtet, erzeugt auch im Massenspektrum das intensivste Signal bei m/e=434. Das Enolacetat 56 (IR : C=O bei 1770 cm^{-1}) ließ sich aber chromatographisch leicht reinigen (74 % d. Th.).

3.7. Benzoanellierung <3+3> an Cholest-4-en-3-on (zum Benzo(4,5,6)cholest-4-en)

Cholest-4-en-3-on (57) wurde durch Oppenauer-Oxidation[89] in einem Schritt aus Cholesterin 1 gewonnen.



Die Methode zur Benzoanellierung wurde von Pandit und Houdewind[71] publiziert und auch von Hoffmann[72] erfolgreich angewandt.

Cholest-4-en-3-on (57) wurde mit Pyrrolidin zum Dienamin 58 und dann mit Acrolein zum Benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (59) umgesetzt (14 % d. Th. und 28 % d. Th. Edukt).[71] Die Reinigung des Produktes bereitete insbesondere deshalb einige Mühe, da Cholestan-3-on (23) als Nebenprodukt (ca. 0,8 % d. Th.) auftrat, ähnliche chromatographische Eigenschaften wie das Produkt besitzt und quantitativ abgetrennt werden mußte, weil es im folgenden Reaktionsschritt zu 60 ebenfalls ein Enolacetat bilden könnte. Das Arylketon (IR : C=O bei 1685 cm^{-1}) zeigt im Massenspektrum ein intensives Signal bei m/e=405; augenscheinlich wird die Abspaltung der 19-Methylgruppe (M^+=420) durch den Benzolring begünstigt.

Die Umsetzung des Arylketons zum Enolacetat (IR : C=O bei 1768 cm^{-1}) 3'-Acetoxy-benzo(4,5,6)cholesta-2,4-dien (60) gelang quantitativ (75 % d. Th.), das (im Vergleich mit den anderen Enolacetaten) sehr stabile Produkt ließ sich auch leicht reinigen. Im Massenspektrum (M^+=462) dominiert nicht die Rückreaktion (formal) zum Keton (m/e=420 nur 22 % rel. Intensität), sondern ein Fragment mit m/e=157. Das vinylische Proton an C-2 koppelt mit den beiden Nachbarn an C-1, die Summe der NMR-Kopplungskonstanten beträgt 9,2 Hz.

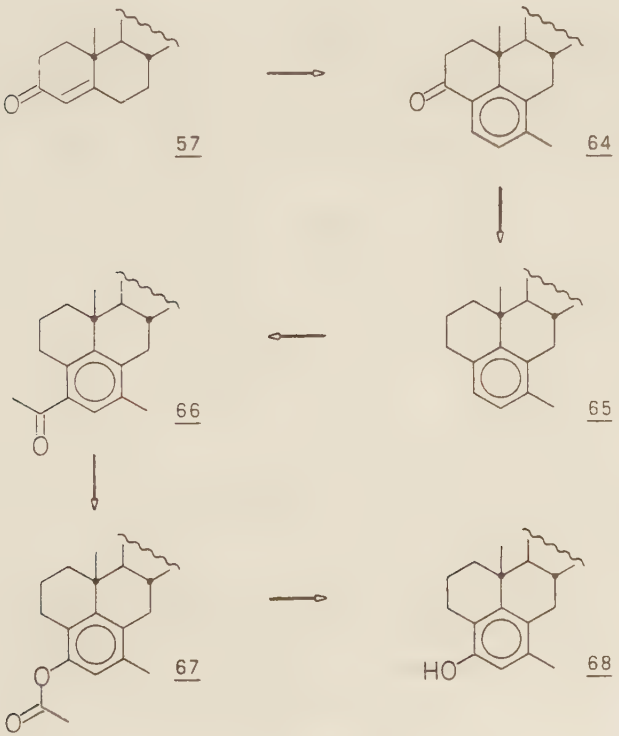
Eine Probe des Ketons 59 wurde wie von Hoffmann[72] beschrieben katalytisch zum Benzo(4,5,6)cholest-4-en (61) hydriert, um anhand der NMR-Spektren die Konformationsanalyse (siehe Kap. 4.1.) weiterzuführen.

Die Nitrierung des aromatischen Kerns gelingt am besten, wenn die feingepulverte Substanz in die sorgfältig gekühlte und gerührte Nitriersäure eingetragen und eine Reaktionszeit von einer halben Stunde nicht überschritten wird. So wurden bei der Nitrierung des Arylketons 59 die regioisomeren Nitroketone 6'-Nitro-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (62) (48 % d. Th.) und 5'-Nitro-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (63) (22 % d. Th.) erhalten und ein Teil (14 % d. Th.) des Edukts zurückgewonnen. Die Bevorzugung des Angriffs in der ortho-Position zum C=O (an C-6') kann man mit einer

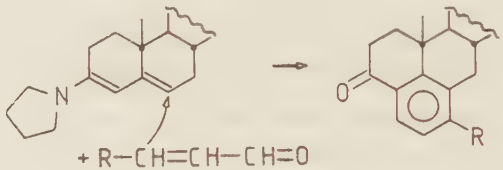
Wechselwirkung des positiv geladenen Nitronium-Ions mit dem negativ polarisierten Ende der Carbonylgruppe erklären. Die beiden Nitroaromaten lassen sich chromatographisch schlecht trennen, aber die Anreicherung des „polaren" 62 gelingt leicht dank dessen Kristallisierfreudigkeit. Die NMR-Kopplungskonstanten der aromatischen Protonen gestatten die Zuordnung der Isomeren 62 (ortho-Kopplung mit 8,4 Hz) und 63 (meta-Kopplung; ca. 1-2 Hz).

3.8. Benzoanellierung <3+3> an Cholest-4-en-3-on (zum 4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en)

Cholest-4-en-3-on (57) wurde durch Oppenauer-Oxidation[89] in einem Schritt aus Cholesterin 1 gewonnen.



Wählt man Acroleinderivate mit Methylsubstituenten als elektrophile Reaktionspartner des Pyrrolidinodienamins 58 des Cholest-4-en-3-ons (57), dann stellt sich die Frage, ob die Methylgruppe kontrolliert in einer bestimmten Position am Aromaten eingeführt werden kann. Daß die Reaktion tatsächlich unter regiochemischer Kontrolle verläuft, erklärt man durch einen Mechanismus[71], bei dem der erste Angriff im Sinne einer Michael-Addition an C-6 des Gerüsts erfolgt:



Die Umsetzung mit Crotonaldehyd (5 % d. Th. Produkt; 34 % d. Th. Edukt) lieferte demzufolge 4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (64) und nicht den 6'-Methyl-steroid, was aus dem Vergleich mit den NMR-Daten[71] des 4'-Methyl- und des 6'-Methyl-androstanderivates hervorgeht (δ-Werte) :

	64	4'-Me-A	6'-Me-A
19-Methyl :	1,20	1,21	1,15
CH_3 an C-4' :	2,22	2,23	
CH_3 an C-6' :			2,51
H an C-4' :			6,98
H an C-5' :	7,09	7,11	7,04
H an C-6' :	7,77	7,81	

Die markanten Verschiebungen der Methylgruppe bzw. des Protons an C-6' werden von der Carbonylgruppe (IR : C=O bei 1683 cm^{-1}) verursacht.

Das Arylketon 64 wurde katalytisch zu 4'-Methyl-benzo-(4,5,6)cholest-4-en (65) (MS : M^+=420) hydriert (64 % d. Th.). Die beiden aromatischen Protonen geben im NMR-Spektrum ein AB-System mit der typischen o-Kopplung von 7,5 Hz.

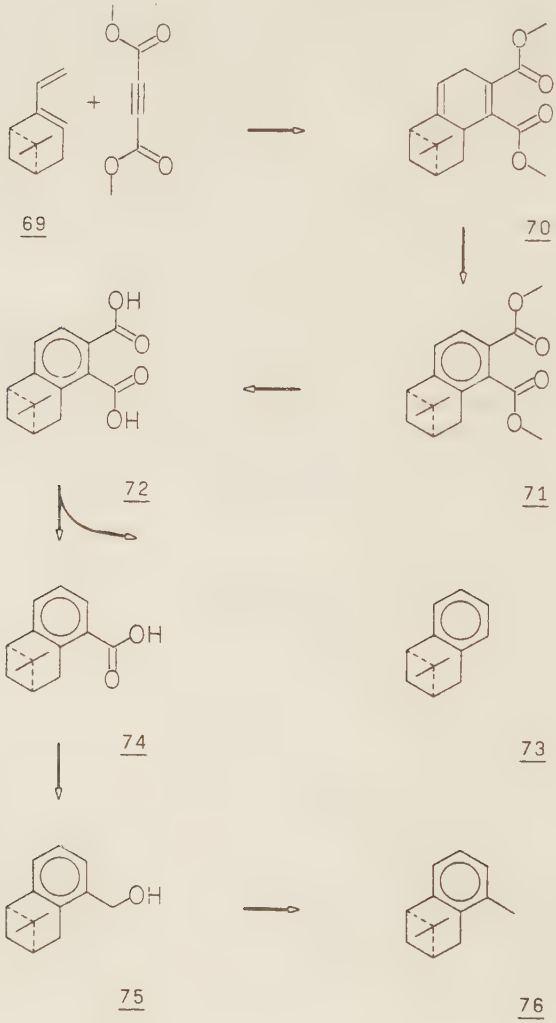
Das Methylbenzocholesten 65 wurde mit Acetylchlorid unter Katalyse durch Aluminiumtrichlorid bei 0 °C regioselektiv am Aromatenkohlenstoff C-6' acyliert, also neben der C-3-Methylengruppe und nicht neben der „größeren" Methylgruppe. Daß es sich bei dem Produkt 66 (64 % d. Th.) um 6'-Acetyl-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (MS : M^+=462) und nicht um einen 5'-Acetyl-steroid handelt, beweisen drei NOE-Differenz-Experimente : Wenn man in das Signal des aromatischen Protons einstrahlt, antworten sowohl die Protonen der Methylgruppe an C-4' als auch die der Acylgruppe. Wählt man die Singuletts dieser beiden CH_3-Gruppen als Einstrahlstellen, dann findet man die Antwort in beiden Fällen beim aromatischen Proton, aber nicht bei der jeweils anderen Methylgruppe.

Die Baeyer-Villiger-Reaktion des Acetophenonderivates 66 mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid lief selbst bei Erwärmen nicht ab. Setzte man der Lösung katalytische Mengen Perchlorsäure zu, fand die Reaktion (62 % d. Th.) zum 6'-Acetoxy-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (67) auch bei 0 °C binnen 4 Stunden statt. Aus dem IR-Spektrum (IR : C=O eines Enolesters bei 1765 cm^{-1}) und dem NMR-Spektrum (Singulett bei 2,27 ppm : 3 H der Acetoxygruppe) geht hervor, daß aufgrund der größeren Wanderungstendenz des Arylrestes kein Benzoesäuremethylester, sondern das Acetat eines Phenols entstanden ist. Eine analytische Probe des Phenols (IR : freies OH bei 3610 cm^{-1}) 6'-Hydroxy-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (68) (MS : M^+=436) wurde leicht durch Verseifung mit Natriummethanolat erhalten.

Die Methode, in einen aromatischen Kohlenwasserstoff eine phenolische Hydroxylgruppe über Friedel-Crafts-Acylierung, Baeyer-Villiger-Reaktion und Verseifung einzuführen, zeichnete sich durch glatte Reaktionen, gute Ausbeuten und die hier beobachtete hohe Regioselektivität aus.

3.9. Benzoanellierung <2+2+2> über (-)-(1R,5S)-Nopadien (zum Benzonorpinen)[60]

(-)-(1R,5S)-Nopadien 69 wurde von Kuhn aus (-)-(1R,5S)-Myrtenol ohne teilweise Isomerisierung zu (+)-Homoverbenen erhalten[90].



Die Paquette-Methode eignet sich hervorragend zur Synthese des Benzonorpinens 73, denn nach der Diels-Alder-Reaktion von (-)-Nopadien 69 mit DMAD und der Aromatisierung des Adduktes 70 mit DDQ erhielt ich den Dimethylester (IR : C=O bei 1725 cm^{-1}) (1R,9R)-5,6-Dimethoxycarbonyl-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (71) in hoher Ausbeute (62 % d. Th.). In den Massenspektren der Benzonorpinenderivate und des Nopadiens tritt als charakteristische Fragmentierung der Verlust von C_3H_7 (-43) auf. Außerdem spaltet 71 wie die anderen in dieser Arbeit beschriebenen Dimethylester Methanol (-32) ab und zeigt im NMR-Spektrum ebenso ein AB-System aromatischer Protonen mit ortho-Kopplung und zwei Singuletts der Methoxycarbonylgruppen (NMR-Kopplung der Gerüstprotonen : siehe Kap. 4.1.).

Die alkalische Verseifung des Dimethylesters 71 führte quantitativ zur Dicarbonsäure (IR : C=O bei 1705 cm^{-1} und OH bei 3500-2700 cm^{-1}) (1R,9R)-5,6-Dicarboxy-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (72) (MS : M^+=242).

Die anschließende Decarboxylierung lieferte neben einer beträchtlichen Menge (44 % d. Th.) Monocarbonsäure (1R,9R)-6-Carboxy-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (74) (MS : M^+=216) noch drei unpolare Produkte, die gaschromatographisch getrennt wurden. Auf diesem Wege wurde das Hauptprodukt dieser unpolaren Verbindungen rein erhalten (5 % d. Th.) und als Benzonorpinen 73 alias (1R,9R)-10,10-Dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien identifiziert (MS : M^+=172). Die CMR-Daten (siehe Kap. 4.2.) unterscheiden sich wenig von denen des Dimethylesters 71. Die Konstitution der Monocarbonsäure 74 geht aus dem NMR-Spektrum hervor : Eins der drei aromatischen Protonen besitzt zwei ortho-Kopplungen, die beiden anderen je eine meta- und eine ortho-Kopplung (ABX-System), wobei eins der beiden Resonanzsignale, nämlich das des C-5-Protons, durch die orthoständige Carboxylgruppe (IR : C=O bei 1690 cm^{-1})

deutlich zu tiefem Feld verschoben wird. Das Produkt 74 enthielt laut NMR-Spektrum schätzungsweise 5 % einer Begleitverbindung, vermutlich das regioisomere 5-Carboxyderivat. Bei der anschließenden Reduktion der Monocarbonsäure mit Lithiumaluminiumhydrid-Aluminiumtrichlorid entstanden leider zwei Produkte im Verhältnis 60 zu 40 (GC) (94 % d. Th. Rohprodukt); das Hauptprodukt (IR : freies OH bei 3600 cm^{-1}) konnte mittels präparativer GC (über 90 %) angereichert werden und zeigt im NMR-Spektrum ebenso wie 74 ein System dreier benachbarter aromatischer Protonen. Demzufolge handelt es sich um (1R,9R)-6-Hydroxymethyl-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (75). Wegen der geringen Substanzmengen blieb der Versuch erfolglos, den Methylaromaten 76 aus dem Tosylat des Alkohols 75 beispielsweise durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu erhalten.

Nach diesem Erfolg und trotz der Probleme bei der Synthese von 16 werte ich die Paquette-Methode als nützlich, wenn auch nicht als so sicher wie die Prelog-Kondensation.- In Anlehnung an eine Haworth-Synthese von Ho[41] haben Pant und später auch ich versucht, ausgehend von dem Anhydrid 2-Oxa-A-nor-cholest-1,3-dion Benzo(2,3)cholest-2-ene mit benzylischen Carbonylgruppen herzustellen. Wegen des im Vergleich mit der Synthese von 31 und 32 nach der Paquette-Methode langen Weges und aufgrund schlechter Ausbeuten halten wir die Haworth-Synthese in diesem Fall für ungeeignet.

4. Ergebnisse spektroskopischer Untersuchungen

4.1. Konformationsanalyse mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie

Im theoretischen Teil habe ich grundsätzlich auf das Zusammenwirken verschiedener spektroskopischer (chemischer nicht ausgeschlossen) Methoden bei der Strukturaufklärung hingewiesen, insbesondere da mit Hilfe der CD-Spektroskopie unmittelbar absolute Konformationen und mittelbar absolute Konfigurationen bestimmt werden. Aufgrund der starken Abhängigkeit der Kopplungskonstanten und der chemischen Verschiebung von der relativen Konformation erweist sich in diesem Zusammenhang die Kernresonanz-, vor allem die Protonenkernresonanzspektroskopie, als besonders nützlich. Die Konformationsabhängigkeiten wird man dank der von den modernen Hochfeldtechniken[91] ausgelösten Datenflut bald genauer erfassen als es zur Zeit beispielsweise die „breitflächige" Karpluskurve[92] gestattet.- Zunächst soll das Benzo(4,5,6)cholest-4-en (61) besprochen werden :

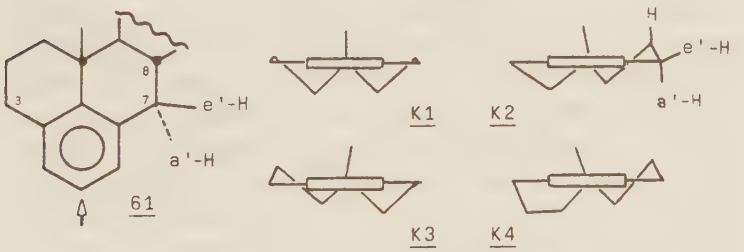


Abbildung 13 : Konformationen von 61; Projektion entlang C(5')-C(10)
K1 : Ringe A und B spiegelbildlich; beide zwischen Sofa und Halbsessel
K2 : Ring A als C-1-Sofa; Ring B als Halbsessel
K3 : Ring B als C-9-Sofa; Ring A als Halbsessel
K4 : Ring B als Halbsessel; im Ring A (~Boot) wurde C-2 wie ein in den Halterungen C-1 und C-3 befestigter Bügel umgeklappt

Tabelle 1 gibt die NMR-Daten der vier benzylischen Wasserstoffatome des Grundkörpers 61 und einiger Derivate.

Zuordnung	61	65	66	67	68
3-H	2,89	ca. 2,8	ca. 3,0	2,64	2,71
3-H	2,75	ca. 2,8	ca. 3,0	2,50	2,60
7ß-H, e'	2,90	ca. 2,8	2,80	2,72	2,70
J_{vic} (Hz)	6,5		6,3	6,9	6,8
7α-H, a'	2,37	<2,2	<2,3	2,06	2,04
J_{vic} (Hz)	10,7			10,3	10,3

Tabelle 1 : Dem Spektrum von 61 konnten die Beträge der Kopplungskonstanten für die C-7-Protonen, sonst nur Linienabstände entnommen werden

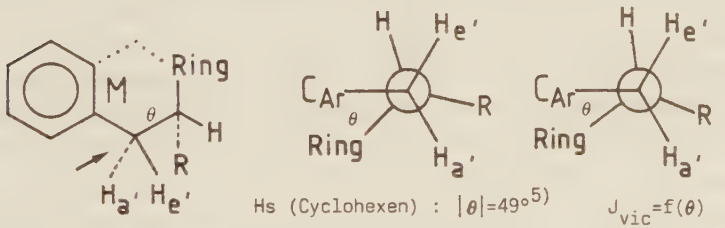
Dem COSY-Spektrum von 61 zufolge besitzt das Signal bei 2,37 ppm Kopplungspartner bei 2,90 ppm und ca. 1,85 ppm (AMX; 3 H an C-7 und C-8) wohingegen dasjenige bei 2,75 ppm mit Signalen bei 2,89, ca. 2,0 und ca. 1,8 ppm korreliert (ABXY; 4 H an C-3 und C-2). Wählt man das Signal des C-7-Protons bei 2,37 ppm als Einstrahlposition (genauer : alle 4 Linien) eines NOE-Differenz-Experimentes, antwortet der geminale Nachbar bei 2,90 ppm, nicht aber der vicinale bei ca. 1,85 ppm; u. a. dieses letztere Signal des angularen Protons an C-8 antwortet dagegen, wenn in das Singulett der 19-Methylgruppe eingestrahlt wird. So konnte das Signal bei 2,37 ppm dem pseudo-axialen 7α-Proton sicher zugeordnet werden. Der Betrag der Kopplungskonstanten des a'-Protons ist etwas kleiner und der des e'-Protons etwas größer als für 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18) gefunden (siehe Tabelle 2); da bei 18 eine Halbsesselkonformation von Ring A mit lokaler C_2-Symmetrie vorliegen sollte (die Kopplungen sind ja beidseitig ungefähr gleich), erwarte ich nun aufgrund des Vergleichs der Kopplungen von 18 und 61 und nach der Anwendung (siehe Abbildung 14) der Karplus-Beziehung, daß der Ring B des Steroids 61 eine leicht verzerrte Halbsesselkonformation einnimmt. Diese entspräche dann einem Zwischenzustand der Konformationen K1 und K2,

wobei auch berücksichtigt wird, daß die Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen der beiden C-3-Protonen darauf hinweist, daß diese ungefähr gleiche Winkel mit der Ebene des Benzolrings einnehmen, wo vergleichbare Anisotropieeffekte auftreten.

Tabelle 2 : Beträge (in Hz) vicinaler Kopplungskonstanten (* bzw. den Spektren direkt entnommene Linienabstände) der benzylischen Protonen in den in Abbildung 14 dargestellten Einheiten C_{Ar}-CH_2-CHR-C_{Ring} in Tetralin- und Hexahydrophenalenenderivaten

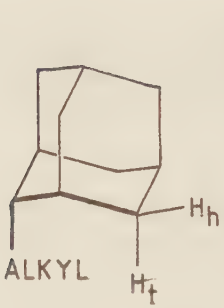
16	4,5; 5,3	11,4; 11,9	59	6,0	10,9
18	4,8; 5,1	11,4; 11,8	61	6,5	10,7
30	5,3*	12,0*	62	5,7	11,1
40	4,7*	11,7*	63	5,7	11,2
42	5,2*	12,4*	67	6,8*	10,3*
			68	6,8*	10,3*
	e'	a' (C-4; C-1)		e'	a' (C-7)

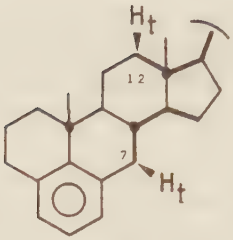
Abbildung 14 : Konformationsabhängigkeit der Kopplungskonstanten J_{vic}



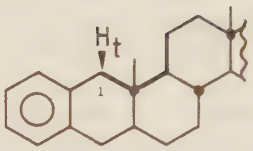
Hs (Cyclohexen) : $|\theta|=49°$ [5] $J_{vic}=f(\theta)$

Die C-7-Protonen des Benzo(4,5,6)cholest-4-ens (61) unterscheiden sich beträchtlich in ihren chemischen Verschiebungen, was nicht allein auf Anisotropieeffekte des Aromaten zurückzuführen ist, sondern auch auf einen γ-Effekt durch C-15. Ein solcher γ-Effekt durch C-11 wirkt ebenso auf die C-1-Protonen der Derivate des Benzo(2,3)cholest-2-en, was besonders bei der 19-Nor-verbindung 18 auffällt. Hier macht die stereochemische Diskriminierung in eine pseudo-





61



30

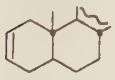
Abbildung 15 : ^{1}H-NMR-γ-Effekt einer Alkylgruppe bei Vorliegen einer gauche-Konformation der drei hervorgehobenen C-C-Einfachbindungen; hier erscheint H_t bei tieferem, H_h bei höherem Feld.

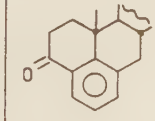
äquatoriale und -axiale Position einen Unterschied von ca. 0,3 ppm aus, der γ-Effekt auf das (e'-) 1β-Proton verschiebt das Signal zusätzlich um ca. 0,3 ppm zu tieferem Feld. Duddeck[93] hat solche γ-Effekte (Abb. 15) an einer Reihe starrer Adamantanverbindungen beobachtet; dabei erwiesen sich die Hochfeldververschiebungen als stärker von der Art des Substituenten abhängig. Das Wirken eines solchen γ-Effektes zeigt sich auch in der überraschend deutlichen Tieffeldverschiebung des äquatorialen Protons an C-12 (2,0 ppm bei den Cholestanen), verursacht durch die Struktureinheit C(12)-C(13)-C(17)-C(20) in gauche-Konformation.

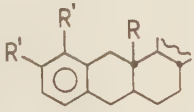
Der Aufbau des Benzonorpinengerüstes aus zwei enantiomorphen Tetralinsofas spiegelt sich in der Einfachheit des NMR-Spektrums wider. Normalerweise erscheinen die Resonanzsignale der beiden benzylischen Protonen an C-8 isochron als Dublett mit der gleichen Kopplung von 3 Hz zum Partner an C-9, nur Hochfeldgeräte (400 MHz) bewältigen die Auflösung des (aus der Sicht der C-8-Protonen) ABX-Systems mit einer geminalen Kopplung von ca. 18 Hz. Die C-12-Methylgruppe und das entsprechende C-11-Proton lehnen sich förmlich über den Benzolring und erfahren eine ausgeprägte Hochfeldverschiebung.

4.2. Strukturaufklärung mittels CMR-Spektroskopie

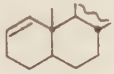
C	85[94)]		28		30		16		18		59	
1	40,2		40,3	t	43,9	t	31,35	t*	34,90	#	33,70	t*
2	125,9	#			136,4	s%			136,82	%	34,08	t*
3	126,0	#			135,9	s%			136,69	%	197,92	s
4	30,4		34,0	t	33,8	t	38,28	t	37,88	*	131,21	s%
5	41,6		41,0	d	41,9	d	37,49	d	38,52	*	134,59	s%
6	28,9		28,5	t	28,8	t	33,22	t*	33,57	#	147,96	s%
7	31,9		31,5	t	31,8	t	30,35	t	30,59		34,88	t*
8	35,7		35,5	d	35,6	d	40,78	d	40,93		31,39	d
9	54,3		53,6	d	53,9	d	48,90	d#	49,14	$	47,96	d
10	34,7		34,8	s	35,1	s	42,47	d#	43,13	$	35,51	s
11	21,0		21,1	t	21,2	t	25,92	t	26,07		21,04	t
12	39,9		39,9	t	40,1	t	39,87	t	40,06		39,54	t$
13	42,6		42,5	s	42,5	s	42,60	s	42,68		42,24	s
14	56,6		56,4	d	56,5	d	56,37	d	56,47		56,86	d
15	24,3		24,2	t	24,3	t	24,00	t	24,06		24,03	t
16	28,3		28,2	t	28,2	t	28,19	t	28,24		28,10	t
17	56,4		56,3	d	56,3	d	55,42	d	55,59		56,09	d
18	12,0		12,0	q	12,0	q	12,00	q	12,06		11,90	q
19	11,7		11,7	q	11,6	q					22,22	q
20	35,9		35,8	d	35,9	d	35,79	d	35,83		35,63	d
21	18,8		18,7	q	18,7	q	18,63	q	18,69		18,62	q
22	36,3		36,2	t	36,2	t	36,14	t	36,20		36,09	t
23	23,9		23,9	t	23,9	t	23,82	t	23,86		23,79	t
24	39,6		39,5	t	39,6	t	39,50	t	39,53		39,39	t$
25	28,1		28,0	d	28,0	d	28,00	d	28,02		27,82	d
26	22,6		22,6	q	22,6	q	22,55	q	22,57		22,44	q
27	22,8		22,8	q	22,8	q	22,81	q	22,83		22,66	q
			52,4		129,6	d	52,46	q	128,88		134,02	d#
			52,2		128,5	d	52,28	q	128,41		125,76	d#
			170,1		125,4	d	170,19	s	125,36		125,41	d#
			166,2		125,3	d	166,25	s	125,32			
			142,2				142,93	s				
			136,3				135,63	s				
			133,6				133,92	s				
			129,4				129,29	d				
			126,8				126,91	d				
			124,7				124,54	s				
			R'=CO_2CH_3		R'=H		R'=CO_2CH_3		R'=H			
			R=CH_3		R=CH_3		R=H		R=H			

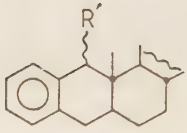




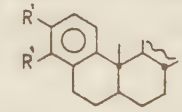


C	30		36		35		86[93)]		53		51	
1	43,9	t	73,98	d	78,76	d			148,3	s&		
2			136,25	s%	135,99	s%			138,2	s&		
3			138,12	s%	139,97	s%	26,1	t*	29,4	t*	25,9	t*
4	33,8	t	33,53	t	33,52	t	25,5	t*	26,0	t	25,6	t*
5	41,9	d	34,23	d!	41,27	d	44,7	d	45,0	d	44,1	d
6	28,8	t	28,76	t	29,00	t	28,7	t	29,2	t*	29,1	t
7	31,8	t	31,44	t	31,73	t	32,2	t	31,4	t	31,1	t
8	35,6	d	35,52	d	36,08	d	35,9	d#	37,4	d	37,3	d
9	53,9	d	45,79	d!	54,49	d	51,8	d	51,7	d	51,6	d
10	35,1	s	38,99	s	40,6	s	37,5	s	41,1	s%	41,8	s%
11	21,2	t	20,63	t	24,51	t*	21,2	t	26,0	t	25,3	t*
12	40,1	t	39,72	t	40,27	t	40,2	t	40,3	t%	40,2	t
13	42,5	s	42,48	s	42,10	s	42,8	s	42,7	s%	42,7	s%
14	56,5	d	56,36	d	56,39	d	56,7	d	57,3	d#	57,2	d#
15	24,3	t	24,35	t	24,19	t*	24,2	t	24,4	t	24,4	t
16	28,2	t	28,23	t	28,10	t	28,3	t?	28,3	t?	28,2	t
17	56,3	d	56,31	d	56,39	d	56,4	d	56,4	d#	56,3	d#
18	12,0	q	11,98	q	11,91	q	12,2	q	12,6	q	12,6	q
19	11,6	q	11,21	q	6,51	q!	15,7	q	14,7	q	14,6	q
20	35,9	d	35,84	d	35,84	d	35,9	d#	35,9	d	35,9	d
21	18,7	q	18,72	q	18,67	q			18,6	q	18,6	q
22	36,2	t	36,17	t	36,17	t			36,2	t	36,2	t
23	23,9	t	23,89	t	23,84	t			23,9	t	23,9	t
24	39,6	t	39,51	t	39,53	t			39,5	t	39,5	t
25	28,0	d	28,01	d	28,02	d			28,0	d	28,0	d
26	22,6	q	22,57	q	22,57	q			22,6	q	22,6	q
27	22,8	q	22,84	q	22,84	q			22,8	q	22,8	q
	129,6	d	130,87	d	127,79	d			129,4	d	52,4	q
	128,5	d	128,78	d	126,76	d			126,5	d	52,2	q
	125,4	d	127,79	d	126,30	d			125,3	d	166,1	s
	125,3	d	126,14	d					124,6	d	153,9	s
											135,6	s
											135,4	s
	R´=H		R´=α-OH		R´=β-OH						127,4	d
			a'-OH		e'-OH						126,3	d
											124,3	s

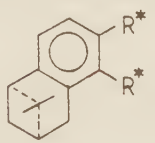




R`=H R`=CO_2CH_3



C	23[94]	11	21[94]	20	73	71
1	38,5	30,47 t*	37,2 *	27,73 t*	47,84 d	48,12 d
2	38,1	41,28 t	37,1 *	36,46 t	134,81 s%	125,3 s%
3	211,2	211,63 s	212,7	213,03 s	124,89 d#	126,76 d#
4	44,6	48,64 t	42,4	42,98 t	125,79 d#	127,39 d#
5	46,7	43,59 d#	44,4	38,28 d#	125,88 d#	132,61 s%
6	29,0	34,01 t	25,8	30,71 t	127,73 d#	134,58 s%
7	31,7	30,62 t*	26,7	25,47 t*	146,76 s%	152,69 s%
8	35,4	41,01 d#	35,6	41,53 d	32,98 t*	30,53 t*
9	53,8	47,62 d	40,9	38,36 d#	40,58 d	39,81 d
10	35,6	45,82 d#	34,9	39,84 d#	39,15 s	38,90 s
11	21,4	26,18 t	21,3	26,00 t*	31,96 t*	31,13 t*
12	39,9	39,83 t	40,1	39,97 t	21,31 q	21,22 q
13	42,5	42,59 s	42,8	42,80 s	26,24 q	25,86 q
14	56,2	55,31 d#	56,5	55,45 d#		52,21 q
15	24,2	23,98 t	24,2	24,03 t		52,36 q
16	28,2	28,17 t	28,3	28,24 t		166,4 s
17	56,2	56,34 d#	56,4	56,48 d#		169,7 s
18	12,1	11,94 q	12,1	12,04 q		
19	11,4		22,7			
20	35,7	35,72 d	35,8	35,78 d	R^*=H	R^*=CO_2CH_3
21	18,7	18,58 q	18,7	18,66 q		
22	36,1	36,08 t	36,2	36,14 t		
23	23,8	23,77 t	23,9	23,83 t		
24	39,5	39,44 t	39,4	39,49 t		
25	28,0	27,92 d	28,0	27,99 d		
26	22,5	22,51 q	22,6	22,54 q		
27	22,8	22,77 q	22,8	22,80 q		



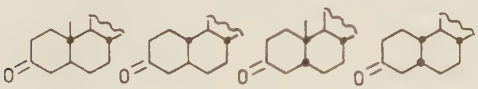


Tabelle 3 : CMR-Spektren; die Bezeichnungen s,d,t,q lehnen sich an die Erscheinungsform in (hypothetischen) Off-Resonance-Spektren an; die Symbole #,$,&,%,* kennzeichnen nah beieinander liegende Signale. Die Zuordnungen wurden mit Hilfe von DEPT- oder APT-Spektren und durch vergleichende Betrachtung von Verschiebungen anhand von Literaturspektren[31,74,94-96] oder Untersuchungen[79] über Abhängigkeiten von der Stereochemie getroffen. Zur Messung von 18 standen leider nur 3 mg Substanz zur Verfügung - die Auswertung ist weniger verläßlich.

Bei der Paquette-Methode[60] zur Benzoanellierung können abhängig von der Ausgangsverbindung regioisomere Produkte entstehen; zu deren Unterscheidung wären einfache spektroskopische Methoden wünschenswert. Geht man vom Cyclohexen zum Tetralin über, wandern die Signale der ehedem allylischen, nachher benzylischen Kohlenstoffatome um 4,1 ppm zu tiefem Feld.[95] Im Falle der Dimethylester, die bei der Paquette-Methode als Zwischenprodukte auftreten, kompensiert ein entgegengerichteter γ-Effekt einer o-Methoxycarbonylgruppe die Tieffeldverschiebung. Diese Diskriminierung zwischen den benzylischen Kohlenstoffen erlaubt ergo die Untersuchung der Konstitution des Anellierungsproduktes.[31]

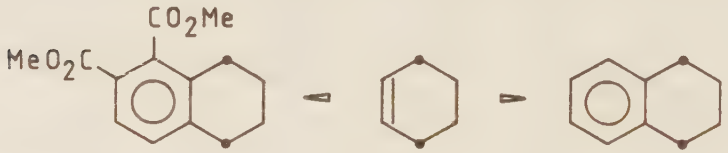


Abbildung 16 : SIS auf die Benzylposition von Tetralinen

Die Diskriminierung läßt sich in den Spektren der 2,3- und der 1,2-anellierten Benzocholestene 28 und 30 sowie 51 und 53 sicher erkennen, fällt dagegen bei den Benzonorpinenen 71 und 73 weniger deutlich aus. Die Interpretation der CMR-Spektren der 2,3-anellierten 19-Nor-verbindungen (vgl. Lindners Furanosteroide[74]) scheint mir unsicher, da die Zuordnungen bei 18 ohne DEPT und ohne CH-Korrelation (geringe Substanzmengen) getroffen werden mußten. Bei den 1,2-anellierten Benzosteroiden wird das Signal von C-11 um ca. 4-5 ppm auffällig zu tiefem Feld verschoben.

Die Konfiguration der an C-1 epimeren Alkohole kann auf drei verschiedene Weisen den Spektren entnommen werden :

Die chemische Verschiebung des C-1 im Cholestan-1α-ol (bzw. Androstan-1α-ol) findet man[94] bei 71,5 ppm (bzw. bei 71,5 ppm), im Falle des 1β-Epimeren bei 79,0 pmm (bzw. bei 78.8 ppm). Dem Vergleich mit diesen gesättigten Verbindungen nach trüge 36 eine 1α-Hydroxygruppe.

Konformationsanalysen an Tetralinen haben ergeben[96], daß benzylische Kohlenstoffatome mit pseudo-äquatorialem Hydroxysubstituenten bei tieferem Feld als solche mit pseudo-axialem (CMR) erscheinen. Demzufolge sollte bei 36 die Hydroxylgruppe in pseudo-axialer (α) Position auftreten.

In den epimeren Alkoholen bezeichnet man C-1 als α-ständig, C-10 als β-ständig und C-5, C-9 und C-19 als γ-ständig zum Substituenten. Nach Feuerhelms[79] Erfahrungen (und auch nach den oben erwähnten Spektren[94] der Androstanole und Cholestanole) wirkt sich der γ-Effekt entlang einer gauche-Konformation im Sinne einer starken Hochfeldverschiebung (-6,6 ppm für OH) aus; entlang einer anti-periplanaren Anordnung übt der Substituenten allenfalls einen schwachen Effekt (-0,9 ppm für OH), manchmal zu hohem, manchmal zu tiefem Feld, aus. Charakteristische Hochfeldverschiebungen werden bei 35 für C-19 und bei 36 für C-5 und C-9 beobachtet. Wenn also im Alkohol 36 die Torsionswinkel O-C(1)-C(10)-C(5) und O-C(1)-C(10)-C(9) ungefähr 60 ° und O-C(1)-C(10)-C(19) ungefähr 180 ° betragen, muß es sich um Benzo(2,3)cholest-2-en-1α-ol handeln (Die Torsionswinkel werden vorzeichenlos diskutiert, da die CMR-Spektroskopie im Sinne von Kapitel 2.1. eine relative Methode darstellt, und nur grob unterschieden, weil Konformationseffekte durch die Doppelbindung und sterische Wechselwirkung keine einfachen, genauen Angaben erlauben).

4.3. Massenspektrometrie : Die formale EI-RDA-Reaktion

	RDA	A	B	C	D	E	M^+
30	104:46	129:42	141:68	143:55	156:51	157:53	420:100
84	118:62	143:22	155:44	157:35	170:36	171:35	434:100
82	132:46	157:12	169:24	171:20	184:12	185:27	448:100
41	120:60	145:20	157:30	159:28	172:30	173:21	436:100
43	134:54	159:09	171:12	173:14	186:12	187:13	450:100
45	200:20	225:08	237:30	239:11	252:18	253:12	516: 98
45	198:17	223:06	235:20	237:30	250:20	251:20	514:100
	48 %	19 %	34 %	29 %	27 %	28 %	

Tabelle 4 : MS-Fragmentionen und relative, prozentuale Intensitäten; die letzte Zeile enthält Durchschnittswerte für die rel. Intensitäten

Fragmentionen, die bei m/e-Werten von 104 registriert werden, können bei Tetralinverbindungen aus einer Retro-Diels-Alder-Reaktion hervorgegangen sein[86]. Bei der Interpretation von Routinespektren ist allerdings Vorsicht geboten : Bei Tetralin selbst hat man durch Messungen an isotopenmarkierten Verbindungen festgestellt, daß das Fragment $C_8H_8^+$ nicht - wie bei einer RDA-Reaktion zu erwarten - durch zwei Spaltungen der Bindungen zwischen den α- und β-Kohlenstoffatomen entstanden ist und daß sich als Folge von Umlagerungen die Ethyleneinheit aus einem α- und einem β-Kohlenstoff zusammensetzt. Für substituierte Tetraline hat sich jedoch bestätigt, daß die Spaltungen der Bindungen formal wie bei einer RDA-Reaktion stattfinden. Damit ist natürlich nicht entschieden, ob es sich überhaupt um einen konzertierten Schritt handelt oder nicht; außerdem läßt sich bei Routineuntersuchungen nicht leicht klären, wie die Spektren von den Aufnahmebedingungen, insbesondere von der Ionisationsmethode (hier Elektronenstoß, 70 eV) abhängen, und ob es sich um eine thermische oder massenspektrometrische Reaktion handelt.

Aus vorstehend beschriebenen Gründen bezeichne ich die durch die Verschiebungsreihe gesicherte, auf dem m/e-Wert 104 aufbauende Fragmentierung als formale EI-RDA-Reaktion; ich gehe davon aus, daß diese Reaktion nur zusammen mit den anderen, ebenfalls durch die Verschiebungsreihe gesicherten Fragmentierungen A-E[31] für Steroide mit AB-trans-Verknüpfung, angularer 19-Methylgruppe und Benzoanellierung an C-2 und C-3 als charakteristisch angesehen werden darf, weil das Auftreten der EI-RDA-Reaktion bei näherungsweise vergleichbaren Δ^2-Dekalenen nur wenig von der Stereochemie der Ringverknüpfung abhängt[97]. Aus dem Fehlen des im Falle der Benzo(2,3)cholest-2-ene beobachteten Fragmentierungsmusters kann nicht geschlossen werden, daß eine andere Struktur vorliegt oder die sonst üblichen Fragmentierungen nicht stattfinden können; solche Argumentationensweisen[98] sind in der Massenspektrometrie[86a] prinzipiell verboten, da gegebenenfalls andere Fragmentierungen vorherrschen : Im Massenspektrum des 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18) dominiert jedenfalls ein Fragment mit m/e=142 (Methylnaphthalin aus Benzolring, Ring A und C-6 ?), daneben geht der m/e-Wert 104 in einer Gruppe kleiner Signale unter. Die benzylische Hydroxylgruppe der Alkohole 35 und 36 verhindert die formale EI-RDA-Reaktion nicht (m/e=120 als Basispeak), führt aber zu einem anderen Fragmentierungsmuster mit m/e-Werten von 142 und 156. Eine RDA-Reaktion läßt sich für Derivate von Δ^1- und Δ^3-Olefinen nicht ohne weiteres formulieren, tatsächlich zeigt das Benzo(1,2)cholest-1-en (53) auch keine ausgeprägte Fragmentierung zu einem Ion $C_8H_8^+$.

Das Kapitel möchte ich mit der Bemerkung schließen, daß mir weitere systematische Untersuchungen der Frage lohnenswert erscheinen, inwiefern Fragmentierungen wie die besprochenen geeignet sind, die Regiochemie von Ringanellierungen bzw. die Lage von C=C-Doppelbindungen zu untersuchen.

4.4. Tabelle der UV- und CD-Werte

In der tabellarischen Auflistung finden sich die Werte für jede Messung im angegebenen Lösungsmittel folgendermaßen geordnet:

1. Spalte : Wellenlänge <λ> des Extremums im CD-Spektrum in [nm]
2. Spalte : Circulardichroismus <Δε> in [Liter/mol·cm]; Differenz der molaren (dekadischen) Absorptionskoeffizienten für links und rechts circular polarisiertes Licht
3. Spalte : Wellenzahl <σ> in cm^{-1}
4. Spalte : Wellenlänge <λ> des Maximums im UV-Spektrum in [nm]
5. Spalte : molarer (dekadischer) Absorptionskoeffizient <ε> in [Liter/mol·cm]
6. Spalte : Verbindungsnummer und Lösungsmittel

Nach unseren Erfahrungen erlaubt das Gerät MARK III verläßliche CD-Messungen bis zu einer optischen Dichte (Absorbanz oder spektrales Absorptionsmaß) von 1,2. Sicherheitshalber wurde der Wert 1 auch bei elektrisch erlaubten Übergängen nie überschritten.

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
316,0	(+0,62)	31646			11 i-Octan
306,0	(+1,13)	32680			
297,2	(+1,19)	33647	295	(15)	
290,0 sh	(+1,02)	34483			
287,8 sh	(+0,23)		289	(1700)	16 i-Octan
275,5 sh	(+0,39)		279	(1740)	
248,9	(+2,95)				
244,9	(+2,95)		241	(11800)	
			207	(42600)	
273,4	(+0,23)	36576	273,5	(850)	18 i-Octan
266,3	(+0,23)	37552	266	(690)	
219,8	(+1,18)		217	(8420)	
217,3	(+1,26)		212	(9820)	
			208	(10200)	
315	(-0,22)	31746			20 i-Octan
303,0	(-0,47)	33003			
295,0	(-0,51)	33898	295	(15)	

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
372,4	(+0,059)	26853			31 i-Octan
360,4	(-0,82)	27747			
345,4	(-1,74)	28952			
330,6	(-1,73)	30248	330	(35)	
318,6	(-1,10)	31387			
308	(-0,5)	32468			
292,4	(-1,64)	34200	294	(1280)	
283,0	(-1,48)	35336	284	(1410)	
251,8	(-0,95)				
246	(+0,02)		248 sh	(9440)	
243	(-0,08)		242	(11520)	
235,6	(+0,56)				
223,0	(-1,76)				
206,2	(+6,39)		206,5	(18900)	
202,2	(+6,34)				
369	(+0,02)	27100			31
352 sh	(-0,62)	28409			Acetonitril
338,2	(-1,24)	29568	330	(31)	
326,8	(-1,17)	30600			
316 sh	(-0,72)	31646			
293,4	(-1,94)	34083	295 sh	(1300)	
286,0	(-1,83)	34965	288	(1430)	
386	(+0,1)	25907			32 i-Octan
340,4	(-1,85)		330	(52)	
288,4	(-2,25)	34674	291 sh	(1030)	
283,0	(-2,20)	35336	284	(1225)	
239,4	(+7,63)		240,5	(11400)	
221,0	(-1,83)				
210,2	(-5,42)		206	(25800)	
198,4	(+12,0)				
383	(+0,06)	26110			32
336,0	(-1,86)		330	(65)	Acetonitril
287,4	(-2,57)		285	(1370)	
239,6	(+7,34)		243	(11420)	
212	(-3,91)		206	(28160)	
335,0	(-1,84)		330	(73)	32 Ethanol
289,0	(-3,01)		287	(1435)	
244,6	(+7,74)		245,5	(11600)	
			206	(28700)	
			322	(168)	33 i-Octan
298,4	(-0,18)	33512	298	(1922)	

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
281,5	(+4,08)	35524	283 sh	(7690)	33 i-Octan
271,6	(+7,66)	36819	273	(13040)	
262,0	(+7,78)	38168	263	(12370)	
254,2	(+5,48)	39339	254 sh	(8510)	
228,4	(+5,11)		227	(17350)	
220,8	(+2,83)		220	(22100)	
210,0	(-3,79)		213	(19650)	
206,6	(-3,81)		207	(18350)	
			321	(590)	34 i-Octan
			305	(831)	
282 sh	(+2,63)	35461	283	(5050)	
272,8	(+4,84)	36657	273	(8800)	
262,8	(+4,71)	38052	264	(8400)	
255 sh	(+3,35)	39216	255 sh	(5330)	
228,0	(+5,15)		227	(12350)	
222,0	(+3,96)		220	(15020)	
210,0	(-3,7)		214	(14600)	
			208	(13200)	
273,0	(-0,239)	36630	273	(483)	35 i-Octan/
265,5	(-0,184)	37665	265,5	(469)	Methylcyclohexan
258,6	(-0,092)	38670	259	(370)	
251,2	(-0,034)	39809	252,5	(270)	
270,0	(-0,014)	(Minimum)			
214,9	(+3,12)		212 sh	(10700)	
210,1	(+3,48)				
272,4	(+0,284)	36711	272	(400)	36 i-Octan/
264,8	(+0,227)	37764	265	(374)	Methylcyclohexan
258,8	(+0,141)		258,5	(275)	
217,8	(+1,08)		217	(8610)	
			212	(10700)	
			193	(51300)	
288,1	(+0,437)		288,5	(2560)	41 i-Octan
281,6	(+0,536)		282	(2450)	
279,5	(+0,508)		279	(2420)	
			274 sh	(1800)	
240-210	(Effekt zu klein)		222 sh	(7230)	
			217 sh	(7890)	
			198	(46300)	
275,7	(+0,357)	36271	276	(514)	42 i-Octan
269,7	(+0,357)	37078	270	(510)	
			263 sh	(340)	
240-220	(Effekt zu klein)				

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
287,5	(+0,484)	34783	288,5	(2940)	43 i-Octan
281,2	(+0,529)		282,5	(2660)	
279,2	(+0,529)		278,5	(2640)	
			273 sh	(1920)	
230,9	(+1,1)		230 sh	(8300)	
			220 sh	(10700)	
291	(+0,04)		288	(2330)	45 i-Octan
			280	(2210)	
239,4	(-0,16)		223 sh	(7450)	
			218 sh	(9650)	
			200	(49200)	
297,4	(+0,12)				51 i-Octan
288,6	(-0,33)		288	(1685)	
281,2	(-0,35)		281	(1745)	
254,2	(-0,27)				
250,9	(+0,18)				
242,7	(+0,28)		243	(13000)	
231,6	(+0,98)	(kein einfacher, eindeutiger CD-Effekt)			
233,8	(+1,04)				
220,2	(+1,36)				
202,6	(-5,16)		207	(40600)	
274,4	(+0,115)	36443	271	(236)	53 i-Octan
269,8	(+0,139)	37064	267 sh	(268)	
266,5	(+0,122)	37523	263,5	(304)	
264,0	(+0,119)	37879	257 sh	(254)	
258,5	(+0,086)	38685			
CD klein und uneindeutig bei			213	(10270)	
197,8	(+2,2)		197	(52600)	
314,6	(-1,06)		316,5	(4360)	54 Dioxan
306,5	(-0,5)	Min	307	(4260)	
297,6	(-1,00)				
287,2	(-0,98)				
266,8	(+2,20)		268	(4680)	
240,8	(-0,53)				
230,4	(+4,25)		227	(37700)	
210	(-1,5)				
311,8	(-0,89)		317,5	(4950)	54
305	(-0,45)	Min	309	(4720)	Acetonitril
296,6	(-1,26)				
294,9	(-1,26)				
287 sh	(-0,75)				

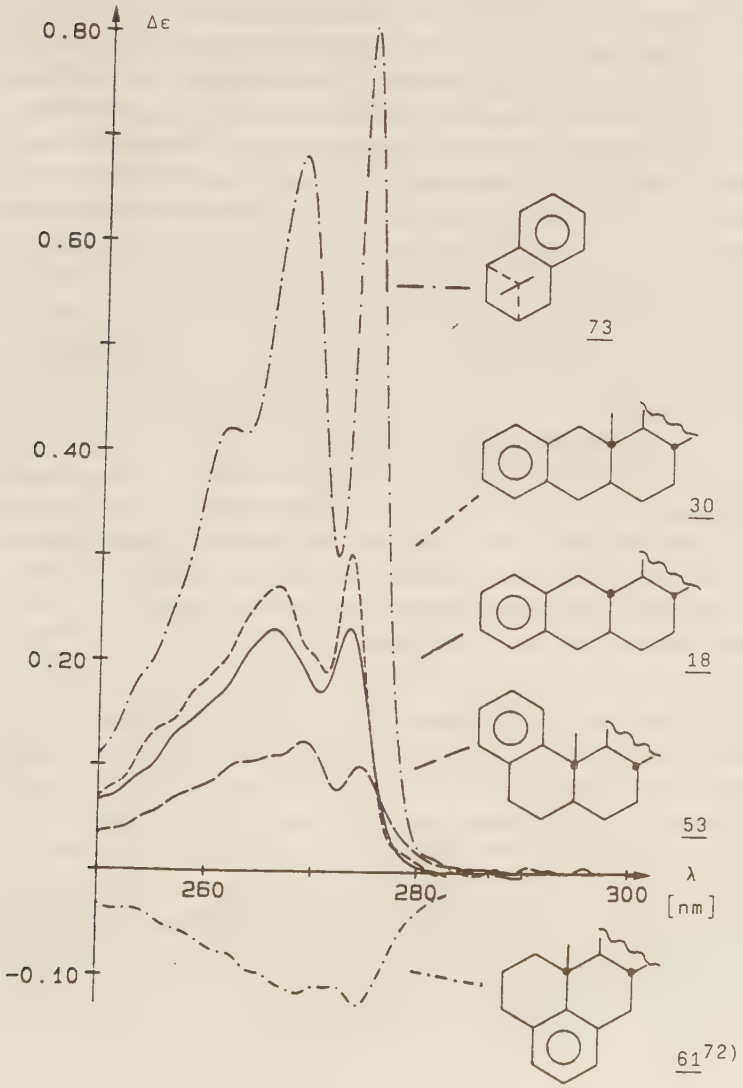
<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
267,2	(+2,69)		271,5	(4420)	54
243,0	(-1,10)				Acetonitril
230,6	(+5,56)		227	(36800)	
207,6	(-2,47)				
372 sh	(-1,6)	26954			55 i-Octan
354,6	(-4,28)	28201			
342,8	(-5,65)	29172			
329,8	(-4,93)	30321			
319 sh	(-3,33)	31348			
297 sh	(+1,6)	33670			
287,0	(+2,36)	34843			
287,2	(+2,50)				
243,0	(+8,16)				
371 sh	(-1,41)	26954			55 MI-13
355,6	(-3,76)	28121			
343,0	(-4,96)	29155			
330,2	(-4,36)	30285	330	(87)	
319 sh	(-2,95)	31348			
297 sh	(+1,4)	33670	295	(1380)	
287,2	(+2,14)	34819	286	(1730)	
			245	(11200)	
			204	(27500)	
368,2	(-2,24)	27159			55 MI-13
353,6	(-5,54)	28281			bei -180 °C
338,8	(-6,76)	29516			
325,8	(-5,48)	30694			
316 sh	(-3,40)	31646			
297,5	(-0,47)		298 sh	(1100)	56
289,2	(-0,41)				Cyclohexan
258,4	(-0,38)		266	(7940)	
255,7	(-0,42)				
252,6	(-0,40)				
247,3	(-0,32)				
230,0	(-2,70)		226	(17800)	
			219	(23800)	
			213	(21600)	
208,2	(+20,3)		205	(19800)	
367,4	(-0,37)				57 i-Octan
352,6	(-1,09)	28361			
337,6	(-1,47)	29621	335	(42)	
323,8	(-1,19)	30883			
312,4	(-0,68)	32010			
303 sh	(-0,32)	33003			
230,0	(+5,91)		231	(18900)	
205	(+8,62)				

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
376,8	(+1,27)	26539	370	(8)	59 i-Octan
360,0	(+3,39)	27778	355	(31)	
344,8	(+4,24)	29002	340	(50)	
330,0	(+3,49)	30303	327	(60)	
318,2	(+2,11)	31427			
306,0	(-2,79)	32680	305	(1920)	
295,0	(-3,49)	33898	295	(2190)	
257 sh	(-1,28)				
247,2	(-1,42)		252	(11200)	
218,6	(-5,08)		210	(25900)	
365 sh	(+1,6)	27397			59
350,0	(+3,80)	28571			Acetonitril
337,0	(+4,73)	29674			
326,0	(+3,90)	30675	305 sh	(2140)	
297,4	(-3,65)	33625	298	(2290)	
255,6	(-2,39)		255	(10400)	
			210	(22900)	
329,4	(+6,15)	30358			59
299,0	(-3,53)	33445	304	(2520)	Ethanol
261,4	(-3,27)		260	(11900)	
			210	(23300)	
299,3	(+1,20)		298	(583)	60 i-Octan
264,8	(+7,70)		265	(9320)	
228,5	(+10,4)		228	(16100)	
225 sh	(+8,89)		221	(20800)	
212 sh	(-3,2)		214	(20100)	
205 sh	(-5,9)		207	(18400)	
332,8	(+13,7)		340 sh	(613)	62 i-Octan
291,8	(-2,86)		297	(2570)	
256,6	(+1,22)				
248	(+0,4)	(Min)	250 sh	(6500)	
241,2	(+2,41)		230 sh	(11300)	
214,6	(-11,8)		212	(24000)	
337,4	(+12,8)				62
297,2	(-4,74)				Acetonitril
260,6	(-2,48)				
248	(-1,09)	(Min)			
228,6	(-6,88)				
332,8	(+13,7)				62
294,8	(-4,76)				Ethanol
247	(-0,7)	(Min)			
227,4	(-7,22)				

<λ>	<Δε>	<σ>	<λ>	<ε>	Verbindung
382,7	(+0,98)	26130			63 i-Octan
364,4	(+2,64)	27442			
349,2	(+3,34)	28637			
334,1	(+2,73)	29931	340 sh	(218)	
322,5	(+1,40)	31008			
314 sh	(-0,25)		317	(1580)	
303,2	(-1,02)		305	(1980)	
279,6	(-2,88)				
273,4	(-2,92)		268 sh	(7380)	
249,0	(-1,91)				
240,8	(-1,86)		239	(22100)	
			193	(19300)	
320 sh	(+0,87)		330 sh	(98)	66 i-Octan
306,4	(+1,17)				
301,2	(+1,17)		295	(1610)	
261,6	(-3,86)		263 sh	(10200)	
256,2	(-4,18)		256	(11800)	
249 sh	(-3,35)		248 sh	(9450)	
224	(-2)	Anstieg zu	217	(26700)	
277,9	(-0,032)		268	(490)	67 i-Octan
228,0	(+1,69)		220 sh	(13900)	
284,3	(-1,06)		285	(1740)	68 Hexan
282,0	(-1,07)				
278,3	(-1,05)		278 sh	(1620)	
234,1	(+0,78)		225 sh	(8700)	68 Hexan
			206	(19500)	
289,8	(-0,50)	34507			71 i-Octan
281,1	(-0,45)	35574			
246,7	(-2,30)				
			290	(1480)	71 Hexan
			280	(1520)	
			247	(12100)	
			210	(32700)	
274,9	(+0,825)	36377	275	(882)	73 Hexan
			270 sh	(573)	
268,4	(+0,683)	37258	268	(673)	
261,8	(+0,421)	38197	260	(433)	
254,4 sh	(+0,19)	39308	255 sh	(263)	
228,8	(-1,04)	43706	229	(2170)	
223,4	(-1,26)	44763	223	(5410)	
218,7	(-1,29)	45725	219	(6970)	
			213	(10100)	

4.5. Circulardichroismus von Kohlenwasserstoffen mit anelliertem Benzolchromophor ohne weitere Substituenten

Abbildung 17 : Circulardichroismus in der α-Bande



Genaue Daten, wie stark die fünf Gerüstkohlenstoffatome C-1, C-2, C-7, C-8 und C-9 des Benzonorpinens 73 aus der gemeinsamen Ebene ausweichen, liegen mir nicht vor. NMR-Daten (Kapitel 4.1.), Betrachtungen von Molekülmodellen und der Vergleich mit der röntgenographisch ermittelten Struktur eines Pinenderivates[90] (mit C=C-Bindung im Ring) lassen allerdings erwarten, daß das annähernd spiegelsymmetrische Gerüst aus zwei Sofakonformation entgegengesetzter Helizität aufgebaut ist. Das Benzonorpinen 73 stellt demnach unter den abgebildeten Verbindungen den einzigen Vertreter mit achiraler zweiter Sphäre, gibt aber trotzdem den intensivsten Cotton-Effekt. Vergleicht man den CD des Benzo(2,3)cholest-2-ens (30) mit dem der homologen 19-Nor-verbindung 18. findet man als Größenordnung des Beitrags der angularen 19-Methylgruppe (einer chiralen dritten Sphäre) einen $\Delta\Delta\varepsilon$-Wert von ca. 0,03 Einheiten (ca. 10 % der Gesamtintensität). Bei diesem Vergleich wird übrigens vorausgesetzt, daß in beiden Verbindungen die gleiche Halbsesselkonformation des A-Rings vorliegt; diese vernünftige Annahme wird durch die Messung ungefähr gleich großer vicinaler Kopplungskonstanten der benzylischen Protonen unterstützt. An dieser Stelle möchte ich ausdrücklich die folgenden Ergebnisse festhalten :

Durch die Messung eines positiven Circulardichroismus für das 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18) wird die Helizitätsregel (Kapitel 1.2; Punkt 10) für die chirale zweite Sphäre verifiziert, da Beiträge der vierten Sphäre (Ring C) gewiß nur eine untergeordnete Rolle spielen können und da dieser Untersuchung eine enantiomerenreine, nicht racemisierbare Modellverbindung zugrunde liegt. Der positive, verstärkende Einfluß der 19-Methylgruppe bestätigt die Sektorregel für Tetralinderivate (Kapitel 4.4.; Punkt 11), weil die Methylgruppe in einen positiven Sektor fällt.

Zurück zum Benzonorpinen - wie kann eine Methylgruppe bei achiralem Gerüst für eine derart intensive Bande verantwortlich sein, wenn eine formal ähnlich positionierte Methylgruppe nur einen kleinen Beitrag gibt? Im Sofa-Derivat 73 lehnt sich die 12-Methylgruppe viel weiter über den aromatischen Ring als die 19-Methylgruppe im Halbsessel-abkömmling 30; darauf weist auch der große Unterschied in den chemischen Verschiebungen (^{1}H-NMR) der 13- und der 12-Methylgruppe hin, da letztere vom Anisotropiekegel des Aromaten voll erfaßt wird (zum Teil kann der Effekt auch vom Gerüst selbst erzeugt werden). Quintessenz :

Da sich beim Benzonorpinen 73 die Helizitätsbeiträge weitgehend kompensieren und daher das Vorzeichen des Circulardichroismus nur von Sektorbeiträgen bestimmt wird, stellt die Messung eines positiven Cotton-Effektes in Abhängigkeit von der Lage der Methylgruppen in einem (per definitionem) positiven Sektor den eigentlichen, grundlegenden Beweis für die Richtigkeit der Sektorregel dar.

Messungen bei -180 °C in dem Kohlenwasserstoffgemisch MI 13 zeigten, daß sich das zweite Maximum bei ca. 268 nm, gerechnet vom 0-0-Übergang als dem ersten Maximum der α-Bande ausgehend, aus drei Absoptionslinien bei 37200 K, 37400 K und 37625 K zusammensetzt (K=cm^{-1}).

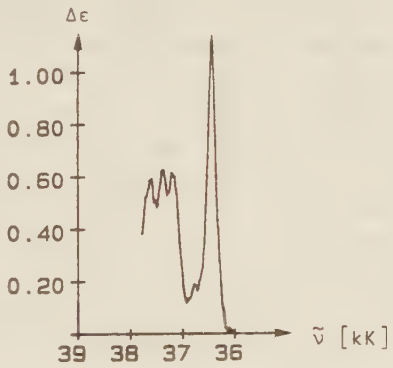


Abbildung 18 :

Im Bereich der p-Bande des Benzonorpinens tritt Feinstruktur im CD-Spektrum auf; die langwellige Teilbande korreliert genau mit einer deutlich abgesetzten Schulter im UV-Spektrum. Daher liegen keine Anhaltspunkte für eine CD-Bande[99)] ohne Entsprechung im Absorptionsspektrum vor.

Der Benzolchromophor des Benzo(1,2)cholest-1-ens (53) scheint der Helizitätsregel nicht zu gehorchen : Trotz der M-Helizität des A-Rings weist die α-Bande einen positiven Cotton-Effekt auf (Gültigkeit : vgl. Kapitel 1.4.). Die strenge Formulierung der Regel läßt allerdings keine Substituenten in Benzylposition zu; diese können den Circulardichroismus erheblich beeinflussen (Kapitel 4.9.). Insbesondere pseudo-äquatoriale Subsituenten bereiten leicht Schwierigkeiten, da sie einen entgegengerichteten, abschwächenden Einfluß ausüben :

Bei M-Helizität fällt ein pseudo-äquatorialer Substituent in einen positiven, bei P-Helizität in einen negativen Sektor der Sektorregel für Tetraline. Ebenso kann man sich die entgegengerichtete Wirkung veranschaulichen, wenn man sich vorstellt, der pseudo-äquatoriale Substituent sei Teil eines fiktiven, zweiten Rings mit umgekehrter Helizität (der zweiten Sphäre).

Darüber hinaus bestehen starke sterische Wechselwirkungen des Benzolchromophors mit dem äquatorialen Wasserstoffatom an C-11, die sich auch auf die Konformation des A-Rings nachhaltig auswirken können. Weicht das System dem Zwang derart aus, daß sich der Benzolring nach oben (zur β-Seite) bewegt und der A-Ring eine C-4-Sofa-Konformation einnimmt, dann liegen C-11 und C-12 in einem positiven Sektor. Formal handelt es sich nur um den Beitrag einer vierten Sphäre, aber folgt man dem Sinn des Konzepts, dann sollte die Nähe zum Chromophor zu einem möglicherweise entscheidenden Einfluß auf das Vorzeichen des Cotton-Effekts Anlaß geben.

Das negative Vorzeichen der α-Bande des Benzo(4,5,6)cholest-4-en (61) soll Hinweisen (Beweise gibt es nicht) aus dem NMR-Spektrum und eingehenden Untersuchungen des Hexahydrophenalensystems folgend probeweise wie folgt erklärt werden : Die M-Helizität des vergleichsweise starren B-Rings setzt sich gegenüber der P-Helizität des A-Rings

durch, insbesondere wenn C-3 und C-2 koplanar mit dem aromatischen Ring liegen. C-2 wäre dann als achiraler Substituent (wie eine Methylgruppe) anzusehen, der nach Platt das elektrische Übergangsmoment μ auf einen sehr kleinen Betrag herabsetzt. C-19 bzw. C-1 stellten dann pseudo-axiale, bzw. pseudo-äquatoriale Substituenten an einem chiral fixierten Tetralin (=Ring B) dar und würden gegensätzliche Einflüsse ausüben, so daß die M-Helizität als über das Vorzeichen des CD entscheidender Faktor übrig bleibt. Die vorstehende Interpretation könnte selbst unterstützt durch eine Röntgenstrukturanalyse keiner Kritik[#] widerstehen; dahinter steht aber die Absicht, die Abhängigkeit der Cotton-Effekte insbesondere von den - durch die Stereochemie benzylischer Substituenten bzw. Ringhelizitäten bestimmten - Torsionswinkeln entlang der Einfachbindung vom Aromaten zum Benzylkohlenstoff zu demonstrieren. Solche Torsionswinkel - wie eben C(5)-C(4)-C(3)-C(2) oder oder C(6)-C(5)-C(10)-C(9) - kennzeichnen die wichtigsten sterischen Parameter, die Übergangsmomente μ und m dagegen die entscheidenden elektronischen Einflüsse.

: Im Gegensatz zu o-Dialkylbenzolverbindungen (Tetralinderivate) wie 30 kompensieren sich bei 61 die spektroskopischen Momente q ($\rightarrow \mu_{II}$) ungefähr; die Verbindungsklassen lassen sich also nicht vergleichen

4.6. Circulardichroismus chiraler Tetralinderivate mit achiralen Substituenten am aromatischen Ring

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 2.3. erläuterten Konzepte angewendet (vgl. dort auch Lit.).- Die beiden Halbsesselkonformere des Tetralins gehören der Punktgruppe C_2 an und besitzen ergo sowohl ein elektrisches als auch ein magnetisches Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ und $m_{\parallel}$ in der Richtung der C_2-Achse; geht man von der lokalen C_{2v}-Symmetrie des durch zwei gleichartige Gruppen gestörten Chromophors aus, erwartet man nur ein elektrisches Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$, das zugehörige magnetische Moment $m_{\parallel}$ muß erst gestohlen werden. Führt man Substituenten am aromatischen Ring ein, dann liegt im „allgemeinen Fall" C_s-Symmetrie vor und zusätzlich zum elektrischen Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ kann ein magnetisches Übergangsmoment $m_{\perp}$ senkrecht zur Ringebene auftreten. Die Richtung des elektrischen Übergangsmomentes $\mu_{\parallel}$ wird nach Platt vom Summenvektor Q der spektroskopischen Momente q repräsentiert, deshalb sollte die Größe des magnetischen Momentes $m_{\perp}$ von der Auslenkung des Summenvektors Q (bzw. des $\mu_{\parallel}$) aus der zentrischen Lage im Chromophor (Drehung von Elektronenladung in der Ringebene) abhängen. Die Verschiebung von $\mu_{\parallel}$ aus der zentrischen Lage geht grundsätzlich auf die Einführung der achiralen Substituenten bzw. einen Summenvektor Q_a aus deren einzelnen spektroskopischen Momenten q zurück : In Abbildung 19 wird diese Vektoraddition der Summenvektoren Q_c (chirale Ringsubstituenten) und Q_a (achirale Substituenten) vollzogen; die Tabelle 5 gibt die für Interpretationen anhand der Gleichungen 1, 2 und 4 (Kapitel 2.) nötigen spektralen Daten und Werte einzelner Momente; die Abbildung 20 zeigt die CD-Spektren von Tetralinderivaten, deren Chiralitäten der zweiten und der weiteren Sphären vom gleichen Gerüst erzeugt werden, weil sich alle hier besprochenen Verbindungen vom Benzo(2,3)cholest-2-en (30) ableiten.

	30	82	83	84	41	43	42	45
q	7	7,5	7,-5	7,5	7,20	7,21	7,-10	7,6,20
Q_c	7	7	7	7	7	7	7	7
Q_a	0	5	5	5	20	21	ca.10	18
ω	0°	44°	-25°	-25°	-45°	-46°	77°	-58°
$m_\perp$	0	0	0	5 u	20 u	21 u	10 o	14 u
Q	7	6	10	10	24	25	9	21
UV	840	353	1270	1130	2560	2940	514	2330
CD	+0,30	-0,22	+0,06	+0,38	+0,44	+0,48	+0,36	+0,04

Tabelle 5 : Momente und spektrale Daten - Derivate von Benzocholesten

Zeile 1 : Verbindungsnummern; CD-Spektren in Abbildung 20

Zeile 2 : Folgende spektroskopische Momente[33] q wurden eingesetzt, ohne Korrekturen für ortho-Effekte zu machen (# : der Betrag wurde anhand von Vergleichen abgeschätzt) : CH_2-Ring=7#; CH_3=5; CH_2OAc=-5#; OAc=-(ca.)10#; OH=20; OCH_3=21; Br=6

Zeile 3 : Summenvektor Q_c der beiden chiralen Ringsubstituenten

Zeile 4 : Summenvektor Q_a der achiralen Substituenten am Chromophor

Zeile 5 : Winkel ω, den der Summenvektor Q mit Q_c (bzw. der C_2-Achse des Tetralingerüstes) einnimmt

Zeile 6 : Berechnung des magnetischen Übergangsmomentes $m_\perp$ als Summe von Einzelbeiträgen[39] der Substituenten - Die relative Lage der Vektoren q (und damit die Richtung der Resultierenden Q sowie m) beziehe sich immer auf die Wahl der Richtung von q für C-1 wie in Abb. 19b, so daß Q_c stets in Richtung des A-Ringes deutet. Dann bewirkt dieser Substituent C-1 (an C-1' = C-2) wegen der Verschiebung von $\mu_{||}$ aus der zentrischen Lage eine Linksdrehung der Elektronenladung, also ein magnetisches Moment $m_\perp$ nach oben (o; β-Seite der Steroide), das aber durch den Beitrag (u) von C-4 kompensiert wird. Für jeden Substituenten wird ein Einzelbeitrag zu $m_\perp$ nach oben oder unten (u) aufsummiert; als Größenordnung wird der Betrag von q angenommen (grobe Näherung; siehe Seite 8).

Zeile 7 : Betrag des Summenvektors Q (über alle Einzelmomente q); je größer Q, desto größer auch die (integrale) UV-Absortion

Zeile 8 (9) : ε_{max}-Wert ($\Delta\varepsilon_{max}$-Wert) für den 0-0-Übergang im UV (CD)

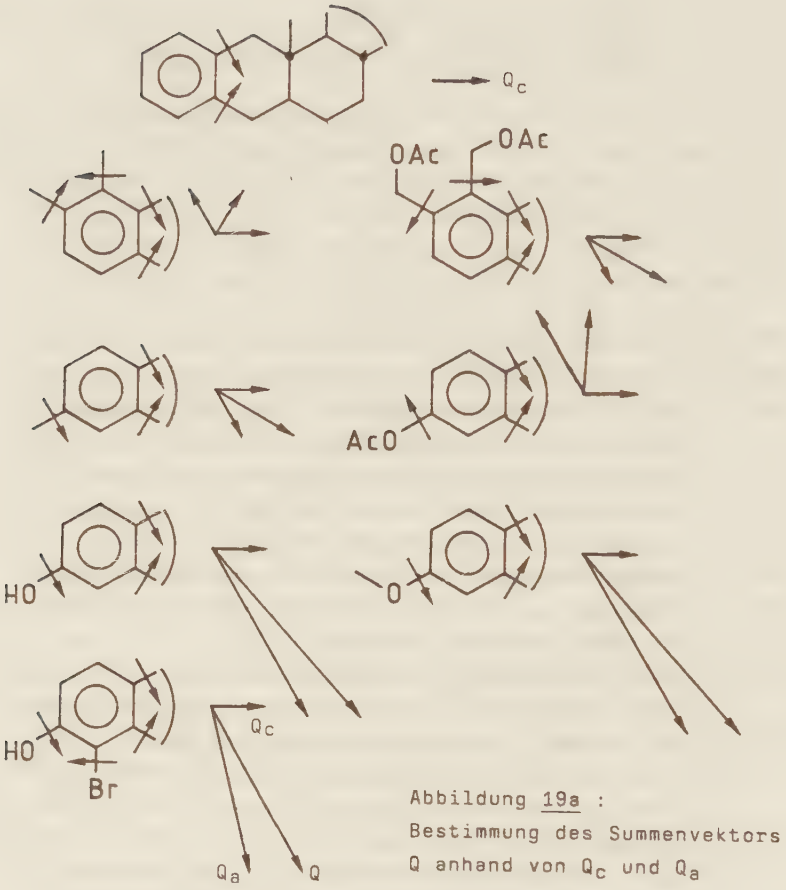


Abbildung 19a :
Bestimmung des Summenvektors Q anhand von Q_c und Q_a

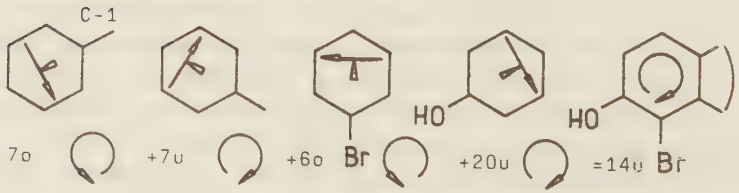
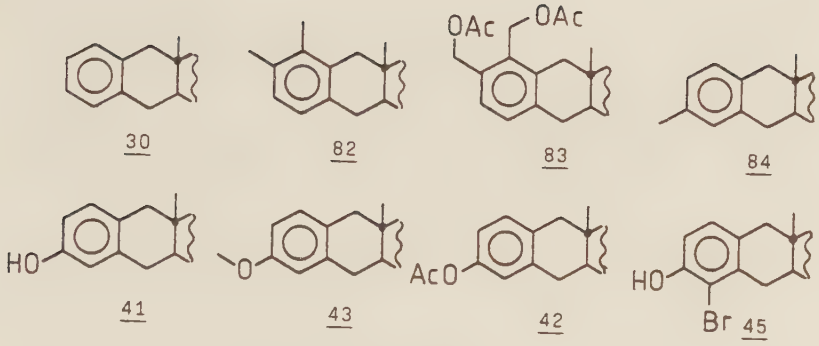


Abbildung 19b : Die Störung des Chromophors führt zu einer Verschiebung von $\mu_{II}(q)$ aus der zentrischen Lage auf die dem Substituenten abgewandte Seite.[39]



30 82 83 84

41 43 42 45

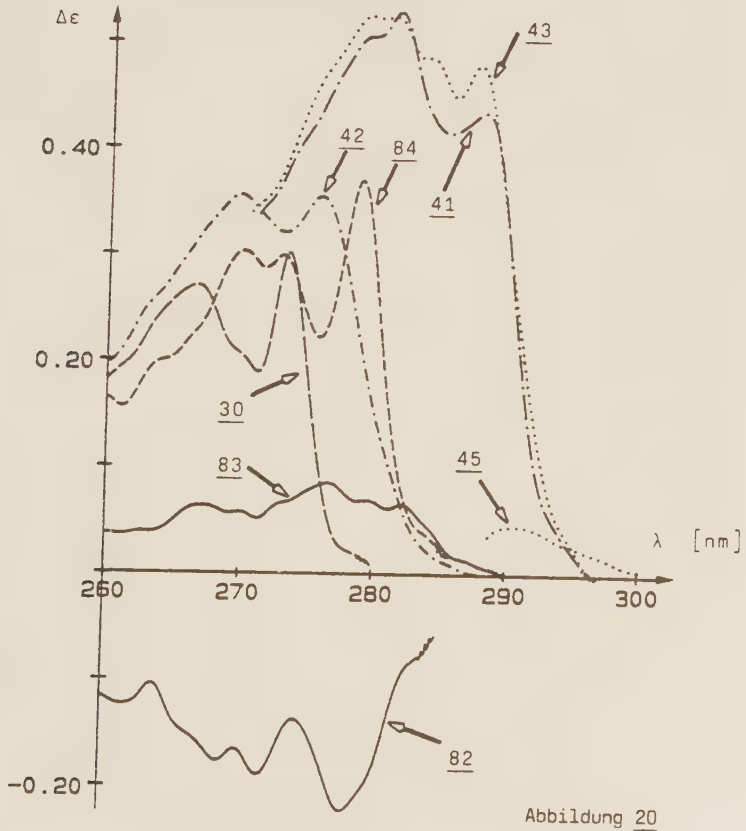


Abbildung 20

Die spektroskopischen Momente q von Alkylgruppen werden mit Beträgen von 4-5 angegeben, ein Zahlenwert für eine Tetralinmethylengruppe ist nicht bekannt. Die Summenvektoren Q aus den beiden Momente q (=5) der Methylgruppen im o-Xylol und p-Xylol betragen 5 bzw. 10. Da die UV-Spektren[100] sowohl des Tetralins (ε_{max}=580) als auch der Benzocholestene (18) und (30) eher dem UV-Spektrum des p-Xylols (ε_{max}=580) als demjenigen des o-Xylols (ε_{max}=230) ähnlich sehen, sollte das Moment q einer Tetralinmethylengruppe deutlich größer sein als dasjenige einer Methylgruppe; es wird von mir deshalb willkürlich mit dem Zahlenwert +7 angesetzt. Die Hyperchromie beim Übergang vom o-Xylol zum Tetralin kann auf ortho-Effekte, Konformationseinflüsse oder Ringspannung zurückzuführen sein.- Nach der Theorie (Kapitel 2) hängt die Intensität der Absorptionsbanden (vgl. Tabelle 5) vom Quadrat des elektrischen Übergangsmomentes μ_{II}, bzw. vom Summenvektor Q, ab; dieser Trend wird von den Daten voll bestätigt, wenn auch nicht quantitativ (integrierte Spektren) ausgewertet.

Die Wechselbeziehungen zwischen den Cotton-Effekten und den molekularen Parametern erweisen sich allerdings als recht kompliziert : Im allgemeinen Fall der lokalen C_s-Symmetrie des Chromophors kommt es einerseits (Parameter in der Ringebene) auf die Größe des elektrischen Übergangsmomentes μ_{II}, seine Ausrichtung (Winkel ω) und auf den Diebstahl eines zugehörigen magnetischen Moments $m_{II,st}$ (Größe und Richtung relativ zum μ_{II}) sowie andererseits (Parameter senkrecht zur Ringebene) auf die Größe des vorhandenen magnetischen Übergangsmomentes $m_{\perp}$ und das zugehörige, zu stehlende elektrische Übergangsmoment $\mu_{\perp,st}$ an (Gleichung 4, Kapitel 2.3.). Es fällt schwer, über diejenigen Parameter Aussagen zu machen, die gestohlen werden müssen; prinzipiell können sie in jedem Fall aus der gleichen chiralen Umgebung entnommen werden (interchromophoral), wenn sie nicht intrachromophoral dem Benzolchromophor selbst entstammen[37].

Die folgende Besprechung der Frage, wie sich vorhandene Momente auf die α-Bande auswirken, richtet sich zeilenweise nach Tabelle 5.- Die beiden Methylengruppen des Tetralinringes erzeugen den Summenvektor Q_c, der in allen Verbindungen in Richtung A-Ring (abhängig von der ersten Richtungswahl) weist und nach dem Konzept aus Zeile 6 durch das Zentrum des Chromophors streicht, keine Ladungsdrehung in der Ringebene verursacht und keinen Einzelbeitrag zum magnetischen Moment $m_\perp$ gibt; auch die Gruppentheorie bestätigt diese Erwartungen - bei lokaler C_{2v}-Symmetrie des von zwei gleichartigen Gruppen gestörten Chromophors tritt kein magnetisches Moment auf, sondern nur ein elektrisches in Richtung der C_2-Achse. Sieht man sich den von den achiralen Substituenten erzeugten Summenvektor Q_a an, findet man die ersten Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten der Beträge für 82, 83 und 84 mit Q_a=5 einerseits und für 41, 43 und 45 mit Q_a~20 andererseits. Wichtiger noch, Q_a lenkt das elektrische Übergangsmoment $\mu_{||}$ (Q) aus seiner ursprünglichen Lage um den Winkel ω aus. Liegen Tetralinabkömmlinge mit C_2-Symmetrie des Gerüstes (wie im Falle des Octahydroanthracens 78) vor, dann hat das Vorzeichen des Winkels keine Bedeutung; bei den Steroiden sind aber 4'- und 5'-substituierte Benzo(2,3)cholest-2-enderivate regioisomer und nicht identisch : hier macht es einen (kleinen?) Unterschied, ob das elektrische Übergangsmoment beispielsweise auf C-5 (ω negativ) oder auf C-10 (ω positiv) deutet, u. a. weil C-10 im Gegensatz zu C-5 eine angulare Methylgruppe trägt. Anhand der drastischen Unterschiede in der Ausrichtung von Q (bzw. $\mu_{||}$), verursacht von der Vorzeichenumkehr der spektroskopischen Momente q der achiralen Substituenten, kann man verstehen, daß wir[31,50] in den CD-Spektren von 82 und 83 Vorzeicheninversion beobachteten. Der gleiche Effekt, der sich ebenfalls aufgrund teilweiser Kompensation (Q_a und Q_c schließen einen Winkel größer als 90° ein; siehe Abb. 19) der spektroskopischen Momente q in einer drastischen UV-Hypochromie niederschlägt, ist auch im Falle der

Acetoxyverbindung 42 am Werk, obschon es hier, verglichen mit 41, nicht zur Umkehr des CD-Vorzeichens reicht. Beim Steroid 45 zeigt sich schließlich, daß der, wieder auf 41 bezogen, zusätzliche Bromsubstituent (q=6) nicht so sehr die Größe von Q veringern kann, wohl aber eine noch stärkere Auslenkung von $\mu_{\parallel}$ und eine starke Verringerung der Bandenintensität im CD-Spektrum bewirkt.

Wovon aber hängt das magnetische Übergangsmoment $m_{\perp}$ senkrecht zur Ringebene ab? Wollte man ein Konzept entwickeln, bei dem die Größe von $m_{\perp}$ vom Gesamtmoment Q und dessen Auslenkung aus der zentrischen Lage in irgendeiner Weise bestimmt wird, dann würde man für den Fall der 1,3,5-Trihomosubstitution (Q=0) ein Moment $m_{\perp}$ vom Betrage Null vorhersagen - das ist so falsch[37] wie das Wort valsch. Daher erlaubt die Summation von Einzelbeiträgen in Abhängigkeit von der Position der Substituenten und dem Vorzeichen von q eine qualitative Berechnung, die im Falle von 30 (s. o.) und 82 mit Hilfe der Gruppentheorie nachgeprüft werden kann : der 1,2,3,4-tetrasubstituierte Chromophor besitzt, wenn vier gleichartige Gruppen vorliegen, lokale C_{2v}-Symmetrie und demnach wohl ein elektrisches, aber kein magnetisches Übergangsmoment. Also weist das Dimethyltetralinderivat 82, wenn man alle Substituenten näherungsweise als gleich betrachtet, ebenfalls kein magnetisches Übergangsmoment $m_{\perp}$ auf. Führt man eine Summation wie in Abbildung 19b demonstriert aus, kompensieren sich alle Beiträge. In den anderen Fällen erwartet man bei lokaler C_s-Symmetrie der Gruppentheorie zufolge zwar ein magnetisches Moment $m_{\perp}$, jedoch kann es zufällig (Kapitel 2.3.) sehr klein sein.

Auf sicherem Boden wird man sich bewegen, wenn man im Sinne von Kapitel 2.4. alle bekannten Einflüsse in Betracht zieht und eine vergleichbare Modellverbindung bereitsteht. So konnte die Methoxyverbindung 43 nach Synthese und Messung des Phenols 41 keine Überraschungen mehr bieten, weil Methoxy- und Hydroxygruppen fast gleich große q-Werte[33] besitzen und Tabelle 5 nur graduelle Unterschiede offenbart.

4.7. Vergleich der Auswirkungen von Hydroxy- und Acetoxysubstituenten am aromatischen Ring

Nach der Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe eines Östra-1,3,5(10)-trien-3-ol-derivates fand man für das Acetat Vorzeichenumkehr des Cotton-Effektes in der α-Bande[38]; im Falle des Östra-1,3,5(10)-trien-2,17β-ols gab das Acetat zwar wie auch das Phenol eine positive CD-Bande, jedoch mit weit geringerer Intensität und hypsochrom verschoben. Als Ursache der Besonderheiten wurde im vorigen Kapitel das negative Vorzeichen des spektroskopischen Momentes ermittelt; wegen der allgemeinen Bedeutung werden die Spektren von Hydroxy-Acetoxy-Paaren in Abbildung 21 verglichen.

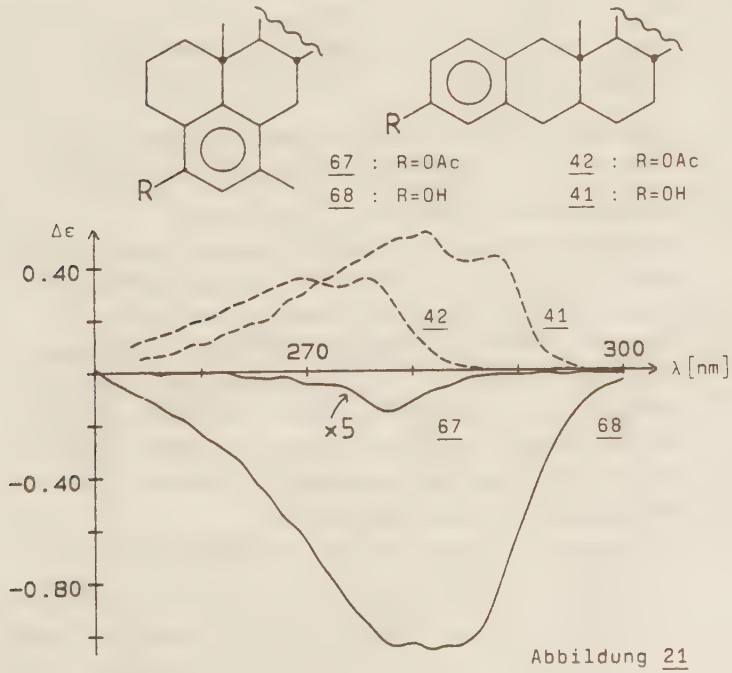


Abbildung 21

4.8. Circulardichroismus chiraler Hexahydrophenalenderivate mit achiralen Substituenten am aromatischen Ring

Die Spektren der Kohlenwasserstoffe 61 und 65 wurden bereits von Hoffmann[72,101] untersucht. Beide unterscheiden sich unübersehbar in ihren elektronischen Eigenschaften (Gleichung 4; Tabelle 6); weil 65 wie die anderen Derivate ein elektrisches Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ in der Ringebene aufweist, beziehe ich Vergleiche in der Folge auf Abweichungen von den Eigenarten des 4'-Methyl-derivates 65.

	61	65	68	67
q	7,7,7	7,7,7,5	7,7,7,5,20	7,7,7,5,-10
$Q=Q_a$	0	5	18	13
ω		0°	-106° (74°)	41°
$m_{\perp}$	7 o	2 o	18 u	12 o
UV	280		1740	490
CD	-0,13	+0,22	-1,06	-0,03

Tabelle 6 : Momente und spektrale Daten von Benzo(4,5,6)cholest-4-en-derivaten (siehe Seite 73; Erläuterungen zu Tabelle 5)

Zeile 1 : Verbindungsnummern; CD-Spektren in Abbildung 22

Zeile 2 : Folgende spektroskopische Momente[33] q wurden näherungsweise eingesetzt : CH_2-Ring=7; CH_3=5; OAc=-(ca.)10; OH=20

Zeile 3 : Da der Summenvektor Q_c der spektroskopischen Momente der 3 Ringsubstituenten Null beträgt, entspricht der Summenvektor Q dem Summenvektor Q_a der achiralen Substituenten am Ring

Zeile 4 : Winkel ω, den der Summenvektor Q mit dem einzelnen spektroskopischen Moment q der 4'-Methylgruppe einschließt, das die Richtung von Q ($\mu_{\parallel}$) in 65 repräsentiert (Abbildung 23)

Zeile 5 : Berechnung von $m_{\perp}$ aus Einzelbeiträgen

Zeile 6 (7) : ε_{max}-Wert ($\Delta\varepsilon_{max}$-Wert) für den 0-0-Übergang im UV (CD)

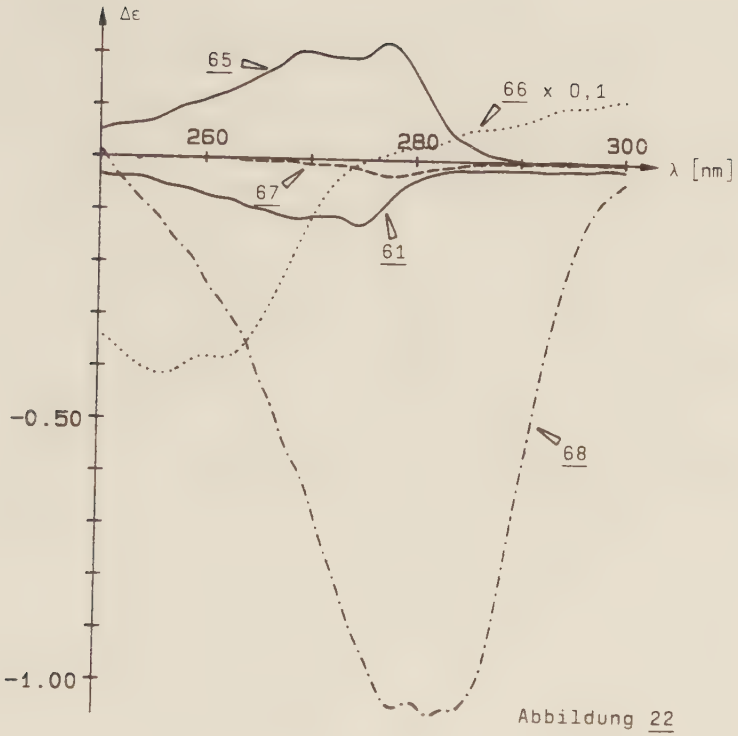
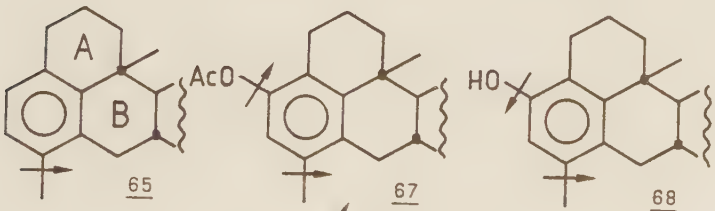


Abbildung 22



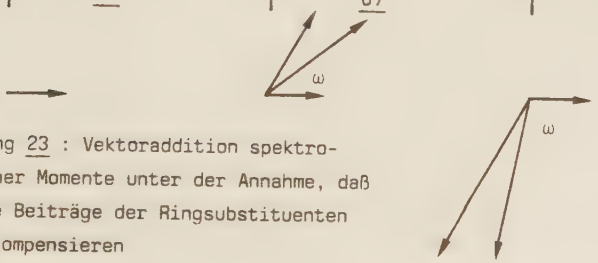


Abbildung 23 : Vektoraddition spektroskopischer Momente unter der Annahme, daß sich die Beiträge der Ringsubstituenten völlig kompensieren

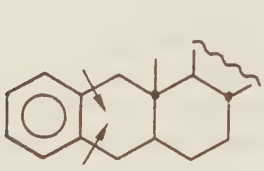
Experimentell liegen folgende Befunde vor : Der Kohlenwasserstoff 65 zeigt im CD-Spektrum eine positive α-Bande mit ausgeprägtem 0-0-Übergang und mittlerer Intensität[101], die 6'-Hydroxyverbindung 68 zeigt einen negativen, für solche Banden recht großen Cotton-Effekt und die 6'-Acetoxyverbindung 67 einen schwachen, ebenfalls negativen Cotton-Effekt. Die Größenordnung des Circulardichroismus des 4'-Methylbenzocholestens 65 von 0,21 bietet keinen Anlaß zu Überraschung, da der Übergang elektrisch erlaubt ist, aber nur über ein schwaches elektrisches Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ (wegen Q=5) verfügt. Einen wesentlichen Beitrag (Gleichung 4) durch ein magnetisches Übergangsmoment $m_{\perp}$ wird man nicht erwarten, wenn man (wie im Falle von 82; Kap. 4.6.) lokale C_{2v}-Symmetrie eines mit vier gleichartigen Substituenten gestörten Chromophors annimmt, bzw. wenn man Einzelbeiträge (vgl. Kap. 4.6., Tabelle 4, Zeile 6) zum magnetischen Moment $m_{\perp}$ aufsummiert. Das positive Vorzeichen widerspricht auch keiner Regel, obwohl das elektrische Übergangsmoment auf einen Ring mit M-Helizität zeigt, weil das Gerüst mehr als nur einen chiralen Einfluß ausübt, wie bereits im Falle des Benzocholestens 61 erläutert wurde (siehe Seite 71).- Da in den Derivaten 68 und 67 die gleiche Chiralität des Gerüstes vorliegt, könnte man für beide Verbindungen ebenfalls einen positiven Cotton-Effekt in der α-Bande beobachten, wenn sich die elektronischen Gegebenheiten nur unwesentlich unterscheiden. Das Gegenteil ist der Fall; negative Vorzeichen können deshalb in beiden Fällen auftreten, weil sich im Vergleich mit 65 drei als wesentlich erkannte Parameter ändern : die Größe und die Richtung des elektrischen Übergangsmomentes $\mu_{\parallel}$ (Q und ω) sowie das magnetische Übergangsmoment $m_{\perp}$, das hier wegen lokaler C_s-Symmetrie des Chromophors oder der Summation von Einzelbeiträgen erwartet wird und in Gleichung 4 eingeht. Im übrigen könnte zumindest aus dem 6'-Acetoxysubstituenten ein chiraler Substituent werden, wenn C-2 und C-3 nicht koplanar mit dem Benzolring liegen und die Bevorzugung einer chiralen Konformation induzieren.

4.9. Circulardichroismus chiraler Tetralinderivate mit Hydroxysubstituenten in Benzylstellung

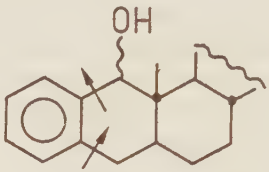
Die beiden epimeren Benzylalkohole folgen der Sektorregel (siehe Kapitel 2.4.) : Bei P-Helizität wird ein pseudo-axialer (a'-) Substituent in einen positiven Sektor fallen, so daß bei 36 keine Vorzeichenumkehr im Vergleich mit der Stammverbindung Benzo(2,3)cholest-2-en (30) eintreten kann; im übrigen kommt bei dieser Stereochemie der a'-Substituent der senkrechten Knotenebene viel näher als der pseudo-äquatoriale (e'-) der waagrechten Knotenebene (Halbsesselkonformation vorausgesetzt) - ein „achiral" in einer Knotenebene positionierter Substituent würde keinen sterischen Einfluß ausüben. Der e'-Substituent liegt mitten in einem negativen Sektor, was augenscheinlich zur Vorzeichenumkehr bei 35 ausreicht. Benzylische e'-Substituenten verursachen auch oft bisignate α-Banden (siehe Seite 14). Insbesondere bei 35 findet man schon ausgeprägte Feinstruktur, als Folge der bei beiden Alkoholen bei Abkühlung auf -80 °C beobachteten erhöhten Auflösung schmalerer Teilbanden nimmt im Spektrum von 35 das Minimum bei 270 nm einen schwach positiven Wert (+0,04 Einheiten) an.

Strenggenommen wurde die Sektorregel nicht für den vorliegenden Fall formuliert! Ein benzylisches, an Sauerstoff gebundenes Kohlenstoffatom besitzt ein spektroskopisches Moment q mit negativem Vorzeichen, aber ungefähr gleich großem Betrag (wie Alkylsubstituenten mit q-Werten von ca. +5). Deshalb herrschen bei den Benzylalkoholen andere elektronische Verhältnisse - beim Benzocholesten 30 liegt das elektrische Übergangsmoment $\mu_{\parallel}$ (bzw. Q) in der Richtung der C_2-Achse der Tetralineinheit, bei den beiden Alkoholen richtet sich der gleich große Summenvektor Q ($\mu_{\parallel}$) orthogonal dazu aus. Die beiden Substituenten (C-1 und C-4) sind nicht mehr gleichartig, daher muß man lokale C_s-Symmetrie ansetzen und kann ein magnetisches Übergangsmoment $m_{\perp}$ erwarten, das laut Gleichung 4 den CD beeinflussen kann.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt man bei der Summation von Einzelbeiträgen (wie in Tabelle 4, Zeile 6) zu $m_{\perp}$, denn wegen der unterschiedlichen Vorzeichen von q sorgen beide Substituenten für eine gleichsinnige Drehung von Elektronenladung in der Ringebene statt für Kompensation (siehe Seite 77) wie bei 30.



30



35 : 1β-OH
36 : 1α-OH

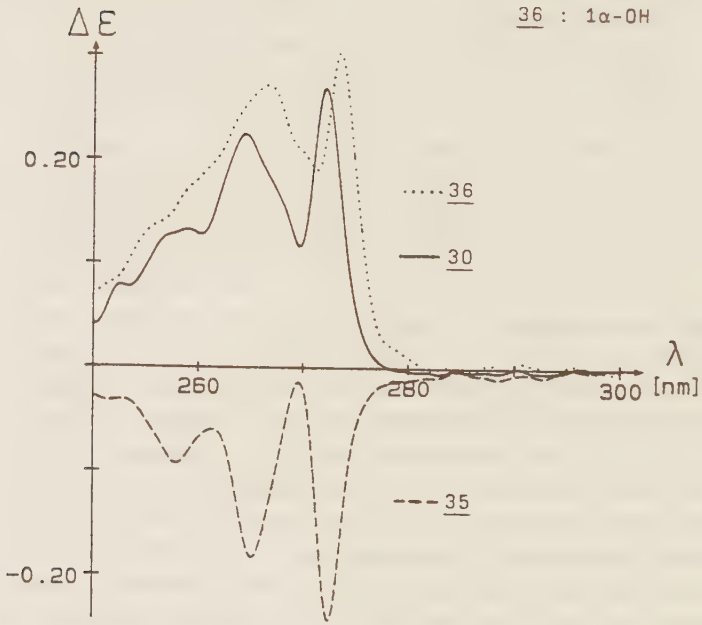


Abbildung 24

4.10. Circulardichroismus von Cyclohexenonen und Tetralonen

Die nachstehende Tabelle 7 faßt die Eigenschaften der Cyclohexenone und Tetralone qualitativ zusammen - Begriffsdefinitionen wurden in Kapitel 2.5. gegeben

	R	B	K	Typ	Konf., Torsionswinkel φ	CE-R
77	-			A	C-5-Sf, 0°	+
					Hs, +	-
32	-	-	++	A	C-10-Sf, +	-
					C-10-Sf, 0°	+
31	-	-	-+	A	Hs, +	-
					C-5-Sf, +	-
					C-4-Sf, -	+
87	-			B	Hs, -	+
55	--	+	++	B	C-5-Sf, 0°	-
					Bt, +	-
					C-2-Sf, +	-
57	-			C	Hs, +	-
59	++	-	-(+)	C	C-1-Sf, 0°	+
					Bt, -	+

Tabelle 7 : Cyclohexenone und Tetralone

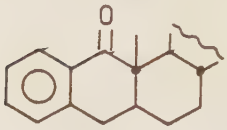
Spalte 1 : Verbindungsnummern; Die CD-Spektren von Lösungen in Kohlenwasserstoffen finden sich in den Abbildungen 25 und 26

Spalten 2-4 : R- (350 nm), B- (290 nm) und K-Bande (240 nm)

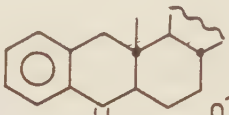
Spalte 5 : Typusfestlegung nach Abbildung 6, Seite

Spalte 6 : Bezeichnung der A-Ring-Konformationen wie in Abbildung 6; die Helizität des Chromophors wird wie in Abbildung 7 anhand des Torsionswinkels entlang der Einfachbindung zwischen der Carbonylgruppe und der transoiden Doppelbindung (transoiden Seite des Benzolrings) festgelegt; der koplanare, inhärent achirale Chromophor wird durch die Angabe 0° charakterisiert; der Bezeichnung „Sf-Konformation" wird die Nummer desjenigen C-Atoms vorangestellt, das nicht in der gemeinsamen Ebene mit den fünf anderen A-Ring-Kohlenstoffatomen liegt

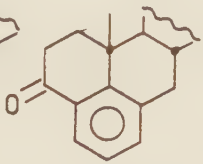
Spalte 7 : Voraussage des Cotton-Effekts für die R-Bande.
Inhärent chiraler Chromophor : Ein positiver „transoider" Torsionswinkel führt zu einem negativen CE und umgekehrt. Bei der Sofakonformation mit inhärent achiralem Chromophor wird anhand des aus der Ebene ausweichenden C-Atoms der chiralen zweiten Sphäre nach Abbildung 8 entschieden.



32



31



59

55

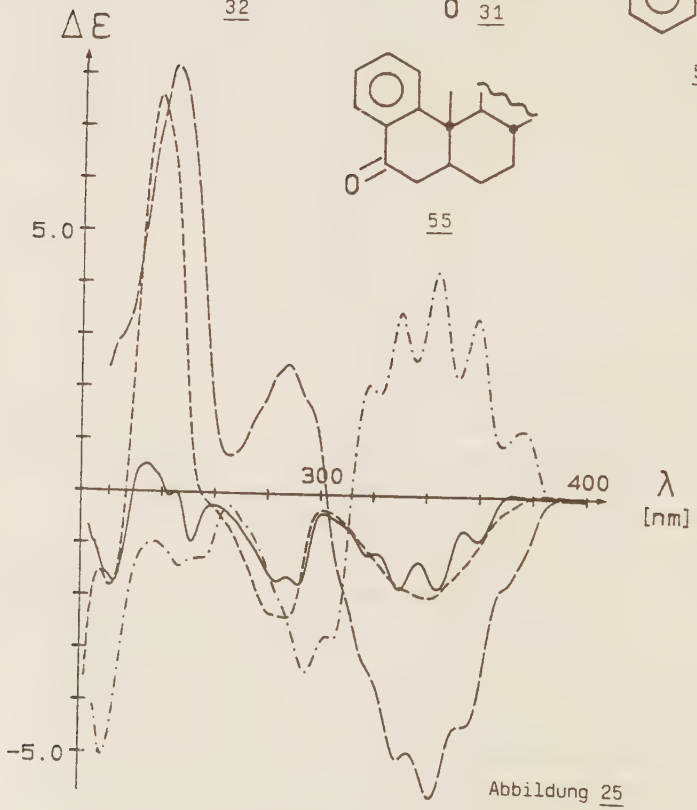


Abbildung 25

31 ——— 32 - - - - 55 — — 59 -·-·-

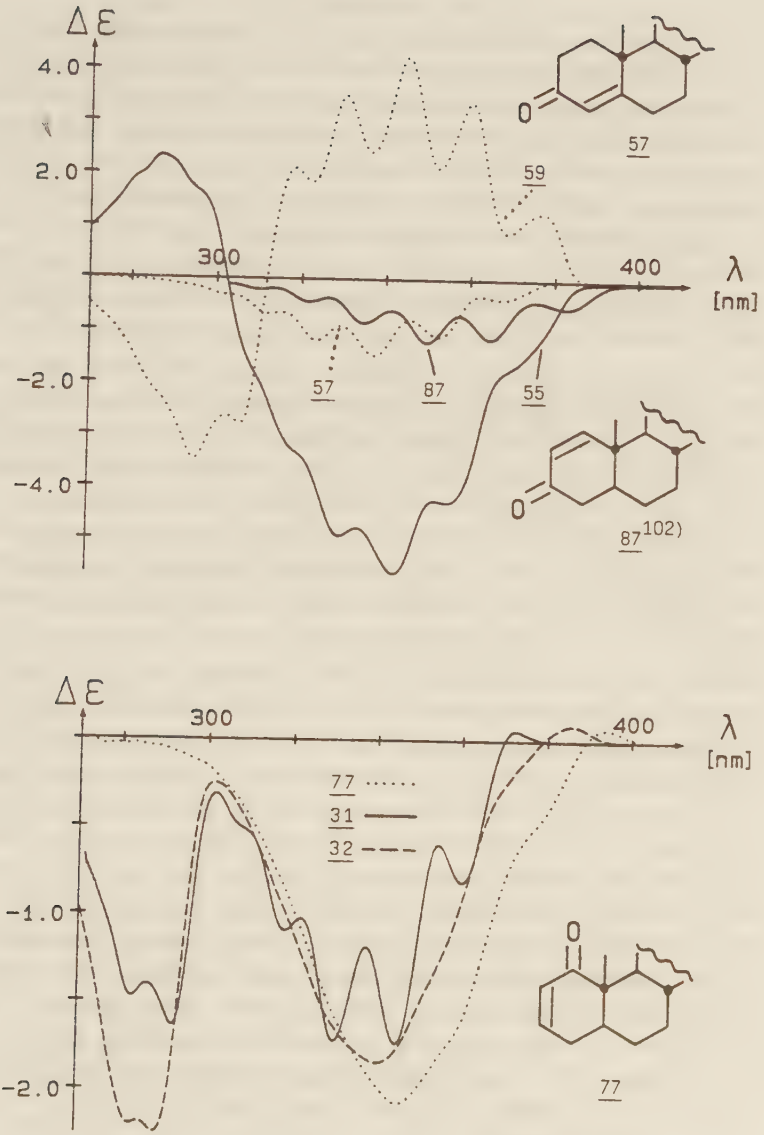


Abbildung 26

Das 2-En-1-on 77 und die Tetralone 32 und 31 geben alle drei mittelgroße Cotton-Effekte in der R-Bande, die den Konformationsableitungen aus Tabelle 7 zufolge von inhärent chiralen Chromophoren erzeugt werden, bei denen positive Torsionswinkel entlang der Einfachbindung zwischen Carbonylgruppe und Doppelbindung (bzw. transoider Seite des Benzolrings) bestehen; die Effekte scheinen auch für eine koplanare Anordnung zu groß auszufallen, wahrscheinlich liegt eine Halbsesselkonformation des A-Rings vor (Abbildung 27). Die drastisch unterschiedliche Intensität der K-Banden der beiden Tetralone widerspricht jedoch der in Kapitel 2.5. eingeführten Vorstellung, daß Chiralität der ersten Sphäre nicht nur zu deutlichen R-Banden, sondern auch zu kräftige K-Banden führt oder führen kann - entweder unterscheiden sich die Konformationen der beiden Tetralone doch oder die Überlegungen zur Abhängigkeit der Intensität sind unvollständig oder falsch. Aufmerksamkeit erregen auch die positiven „Vorbanden" zu allen drei $n\rightarrow\pi^*$-Übergängen, aus denen man auf je zwei Serien mit entgegengesetztem Vorzeichen schließen kann.

Vergleicht man das 1-En-3-on 87[102] und das entsprechende Tetralon 55, dann werden die Verhältnisse zunächst durch starke sterische Wechselwirkungen im Tetralon zwischen dem aromatischen Proton an C-6' und dem äquatorialen Proton an C-11 kompliziert. Jedoch kann man anhand von Molekülmodellen ableiten, daß die Abstoßungen in den „mittleren" Konformationen (Hs und C-5-Sf im A-Ring) am größten sind und in den „Extremfällen" abgebaut werden : Entweder weicht der aromatische Ring nach oben (β-Seite) aus, so daß der A-Ring eine C-4-Sf-Konformation einnimmt, oder der Benzolring bewegt sich so nach unten (α-Seite), daß der A-Ring sich in Richtung einer Bootkonformation deformiert und die Carbonylgruppe „nach oben klappt". Nach dieser Betrachtung fällt die Entscheidung leicht : Der intensive negative Cotton-Effekt der R-Bande spricht eindeutig für letzteren

Fall (Abb. 27), wobei natürlich auch ein verzerrtes Boot mit einem positiven Torsionswinkel wie in Tabelle 7 definiert in Frage kommt. Ob die angesprochene sterische Wechselwirkung oder eine deutliche Auslenkung der Acetophenoneinheit aus der koplanaren Lage (respektive die Chiralität der ersten Sphäre) für die große Intensität der K-Bande (CD) von 55 verantwortlich zeichnet, vermag ich nicht zu unterscheiden - hier zeigt sich die Überlegenheit der Analyse der R-Bande, die vergleichsweise vornehmlich im Bereich der Carbonylgruppe lokalisiert ist.

Beim 4-En-3-on 57 und dem vergleichbaren Benzocholestenon 59 treten zum ersten Mal unterschiedliche Vorzeichen der R-Bande auf : die Einführung des Benzolrings verlangt die Koplanarität der benzylischen Kohlenstoffe C-3 und C-7 mit dem aromatischen Ring und macht in der Folge die C-2-Sf-Konformation unmöglich und die Hs-Konformation des A-Rings unwahrscheinlich; diese Konformationen des A-Rings gehen aber mit einem positiven Torsionswinkel φ des Chromophors einher und tragen zum negativen Cotton-Effekt in der R-Bande des Enons bei. So bleiben im Falle des Benzocholestenons die C-1-Sf-Konformation mit koplanarer Acetophenoneinheit und Chiralität der zweiten Sphäre (Abb. 27) sowie die Möglichkeit übrig, daß der A-Ring eine der verzerrten Bootkonformationen einnimmt, die entstehen, wenn C-2 nach unten klappt. Beide Regeln (Tabelle 7) sagen ein positives Vorzeichen voraus; die große Intensität der R-Bande spricht für inhärente Chiralität des Chromophors (Boot), jedoch die geringe Intensität der K-Bande für einen koplanaren Chromophor (C-1-Sofa). Die K-Bande scheint nur deshalb ein eindeutig negatives Vorzeichen zu besitzen, weil kurzwellig eine kräftige negative Bande folgt - sonst träte sie wohl wie bei 31 als bisignate Kurve auf.

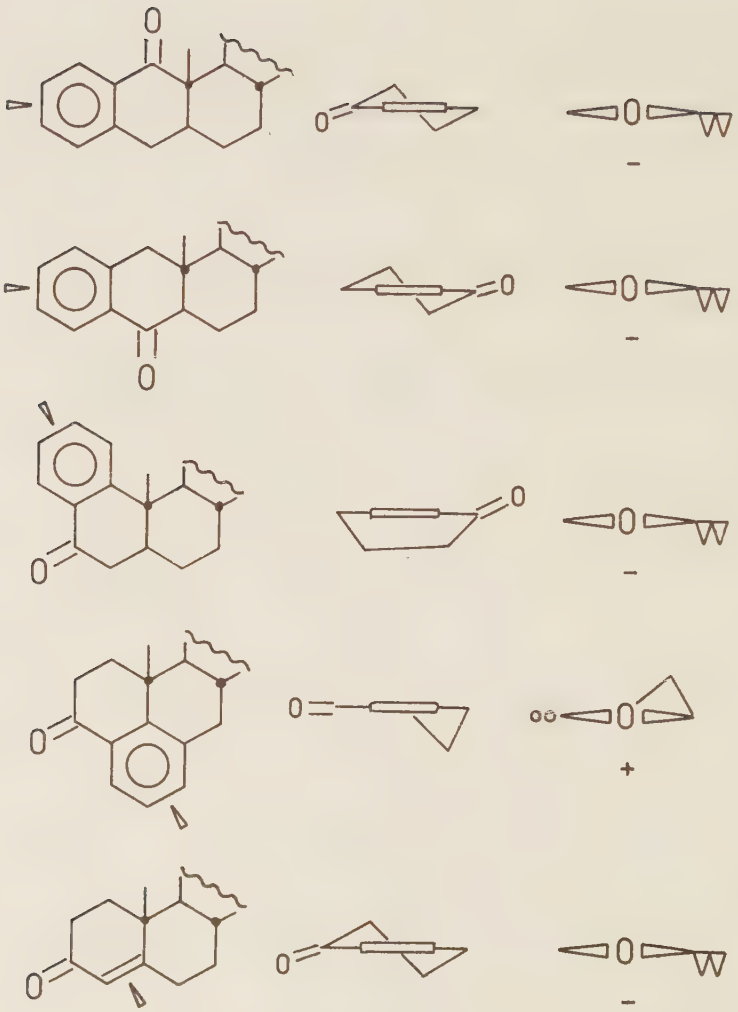
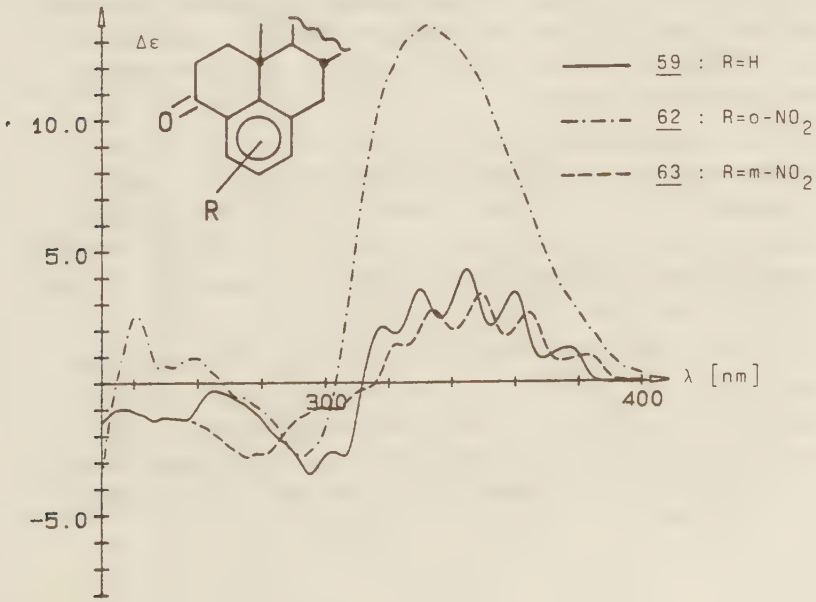


Abbildung 27 : Ausgewählte Konformationen ungesättigter Ketone

4.11. Circulardichroismus von Nitroacetophenonen

Die R-Bande zeigt sich kaum beeinflußt von der Einführung der Nitrogruppe an C-5', der meta Position : Das Benzocholestenon 59 und das m-Nitrobenzocholestenon 63 geben Banden vergleichbarer Intensität. Die beeindruckende Hyperchromie im Falle des ortho-Isomeren 62 kann natürlich auf elektronischen Ursachen beruhen, vielleicht aber auch auf sterischen Effekten : Für 59 wurde Koplanarität des Chromophors angenommen, möglicherweise führt bei 62 aber eine ortho-Wechselwirkung zu einer Veränderung der A-Ring-Konformation (C-1-Sofa) in Richtung eines inhärent chiralen Chromophors - dies wäre denkbar, wenn eine Bootkonformation größere Bedeutung erlangt, bei der dann ein negativer Torsionswinkel φ zu einer intensiven positiven R-Bande führt (siehe Kapitel 2.5. und 4.10.).

Abbildung 28 : Circulardichroismus von Benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (59) und seinen Nitroderivaten 62 und 63



4.12. Circulardichroismus von Styrolen

Unsere[103] Synthesen zielten auf Modellverbindungen ab, die zum einen keine mit der Doppelbindung konkurrierenden elektronischen Einflüsse auf den Aromaten aufweisen und in denen zum anderen der Styrolchromophor eindeutig chiral fixiert wird. Die Abbildung 29 zeigt die CD-Spektren des Styrols 34 und der Vergleichsverbindungen 88 und 89 sowie der Enolacetate 33, 56 und 60. Die Messungen zeitigten eine zur Crabbé'schen gegensätzliche Regel für den Styrolchromophor ohne störende Sauerstoffsubstituenten :

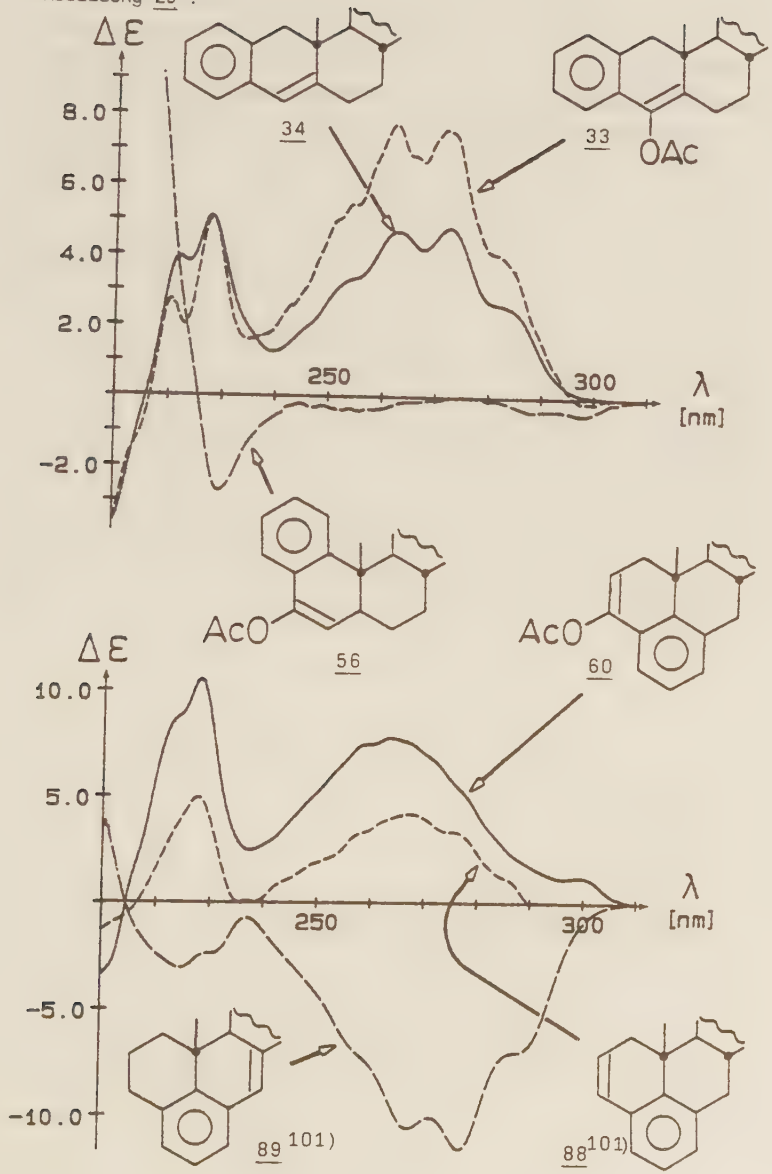
Ein positiver Torsionswinkel (Kapitel 2.6., Abbildung 9) führt zu einem positiven Vorzeichen des Cotton-Effekts in der A-Bande bei 265 nm.

Auch Baddrudins[49] Untersuchungen an chiralen Octahydroanthracenen 90 bestätigen vorgenannte Regel; Hoffmann[101] fand beim 4'-Methyl-, beim 5'-Methyl- und beim 6'-Methylbenzo(4,5,6)cholest-2,4-dien Cotton-Effekte gleichen Vorzeichens wie bei der Stammverbindung 88 - also kann man erwarten, daß die Regel auch für viele Styrole mit weiteren achiralen Substituenten am Benzolchromophor gilt, wenn diese im Sinne von Platts Theorie keinen großen Einfluß auf den Chromophor ausüben.

Bei dem Enolacetat muß man die starke sterische Wechselwirkung des Benzolrings und des C-Rings beachten, die sich augenscheinlich in der bemerkenswerten Intensivierung der Bande bei 210 nm äußert und vielleicht auch aufgrund eines gegengerichteten Effekts für die Hypochromie in der A-Bande verantwortlich ist.

Alle drei Enolacetate zeigen eine deutlich erkennbare Vorbande (Abb. 30), bei der es sich um die H-Bande handeln sollte. Ansonsten treten bei Enolacetaten und Styrolen gut vergleichbare UV- und CD-Banden auf, die zusätzliche Acetoxygruppe gibt hier keinen Einfluß auf das CD-Vorzeichen,

Abbildung 29 :



sondern nur auf die Größe der Cotton-Effekte. Dank dieses Umstands bietet sich die Möglichkeit an, Absolutkonformationen der beweglicheren Tetralone oder ähnlicher Verbindungen mittelbar an deren vergleichsweise starren Enolacetatderivaten zu untersuchen. Als weitere Vorteile der Derivatisierung (allgemein : Tetralon → 4-Acetoxy-1,2-Dihydro-naphthalin) zählen dabei zusätzlich die leichte präparative Ausführung und die Möglichkeit, den Erfolg der Umsetzung durch CD-Messung zwischen 300 nm und 400 nm zu kontrollieren, da in diesem Bereich der Acetophenonchromophor in fast allen Fällen intensive Banden gibt.

Alle mir bekannten Verbindung gehorchen folgender Regelmäßigkeit, die natürlich nicht als CD-Regel formuliert wird (die man am besten auf die A-Bande bezieht) :
Nach der A-Bande folgen zu kürzeren Wellenlängen erst zwei Maxima (bei ca. 227 nm und 220 nm) mit gleichem Vorzeichen wie in der A-Bande und dann zwei Maxima (bei ca. 213 nm und 207 nm) mit entgegengesetztem Vorzeichen. Es scheint so, als hänge das ganze CD-Spektrum hauptsächlich von der Chiralität der ersten Sphäre ab.

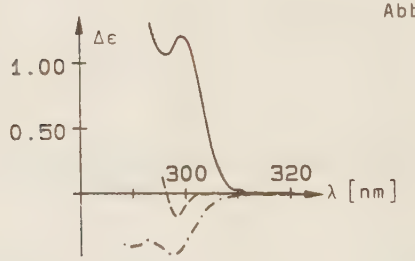


Abbildung 30 :

——— 60

– – – – 33

—·—·— 56

4.13. Circulardichroismus von Phthalsäuredimethylestern

Die vorliegenden, orthoständig mit Methoxycarbonylgruppen disubstituierten Aromaten kann man als Abkömmlinge der Phthalsäure auffassen; für kristalline Phthalsäure wies Ermer[104] anhand von Röntgenanalysen eine bemerkenswerte Abweichung des Chromophors von der Koplanarität nach, die durch einen Torsionswinkel C(1)-C(2)-C(2')-C(1') vom Betrage 20° charakterisiert wird. Demnach weichen die Carbonylgruppen einander nicht nur durch Verdrillung um die Bindung C(1)-C(2) aus, sondern der Benzolring selbst mit seinen Bindungen zu den benzylischen C-1-Kohlenstoffatomen nimmt eine inhärent chirale Form mit C_2-Symmetrie an (Abb. 31)! Überträgt man diesen Befund auf den Zustand in Lösung und induziert durch eine chirale Umgebung eine Bevorzugung einer der beiden enantiomorphen Formen des Chromophors, so erwartet man aufgrund der Chiralität der ersten Sphäre auch bei vergleichbaren Phthalsäurederivaten wie den Dimethylestern intensive Banden in Abhängigkeit von zwei wesentlichen Faktoren, nämlich der Wirksamkeit der chiralen Induktion und der Größe der Abweichung von der Koplanarität. So konnten wir die Hyperchromie der K-Bande (240 nm) der 4'-Methyl-verbindung 90 im Vergleich mit 28 durch eine größere Abweichung von der Koplanarität erklären, die von einer weiteren sterischen Bedrängung durch die zusätzliche Methylgruppe verursacht wird[31]. Aus dem Vergleich der Spektren von 16 und 28 kann man ersehen, daß die 19-Methylgruppe einen untergeordneten Einfluß ausübt und die Cotton-Effekte von der Helizität des A-Rings abhängen, während der Circulardichroismus des Benzopinenderivates 71 nicht durch einen Helizitätseinfluß, sondern durch einen Sektoreinfluß zustandekommen sollte (vergleiche Kapitel 4.5.). Die Verhältnisse im Dimethylester 51 werden wiederum durch sterische Wechselwirkungen kompliziert (C-6' ↔ C-11).

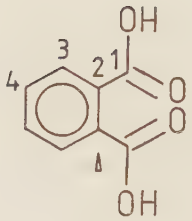
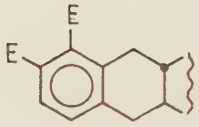
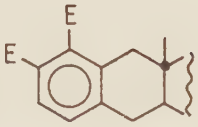


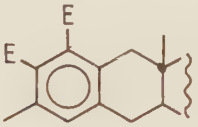
Abbildung 31



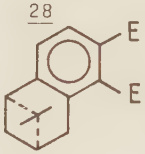
16



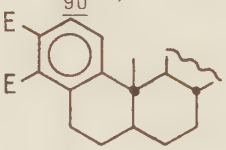
28



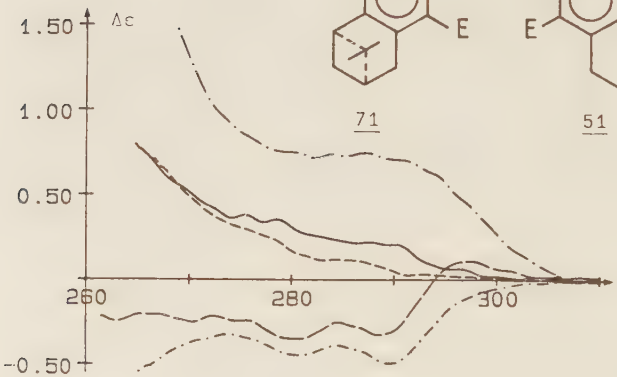
90[31)]



71



51



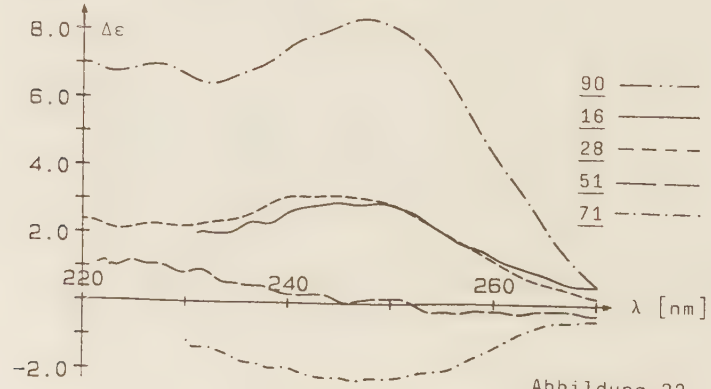
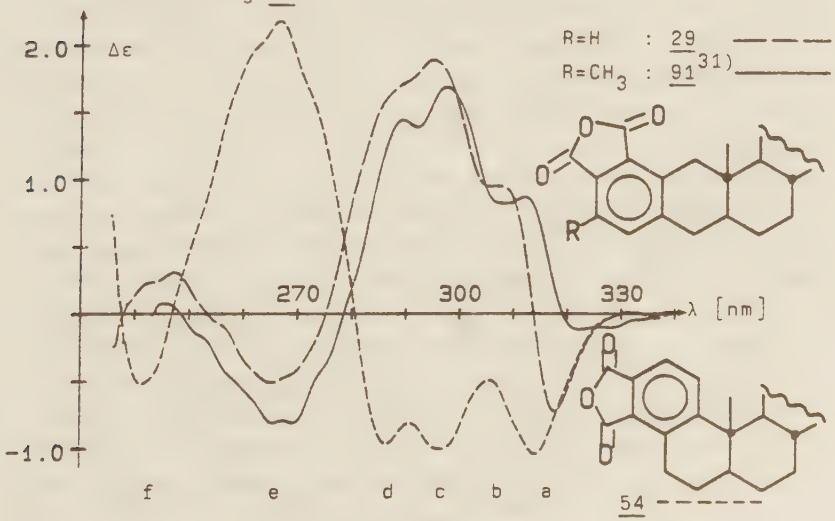


Abbildung 32

4.14. Circulardichroismus von Phthalsäureanhydriden

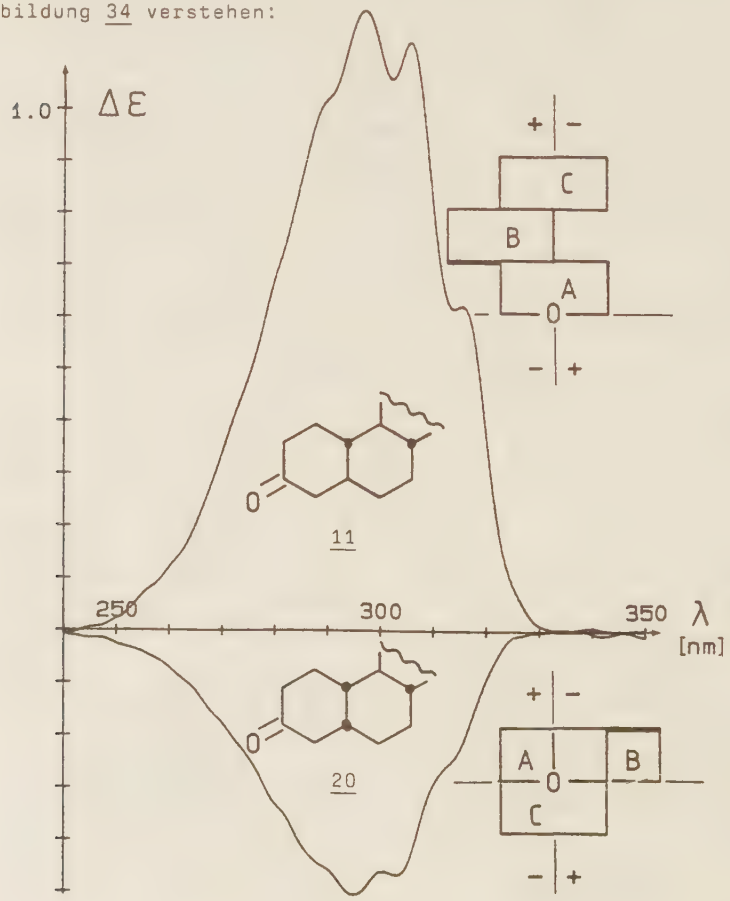
In Ermanglung gesicherter Erkenntnisse über CD-Spektren von chiralen Phthalsäureanhydridderivaten gebe ich folgende phänomenologische Beschreibung : In den UV-Spektren treten neben einer sehr intensiven Bande bei 225 nm drei ungefähr gleich große Banden (a,b,e; ε=4000-5000 Einheiten) auf, eine davon bei 270 nm (e) und die beiden anderen (a,b) über 300 nm; in den CD-Spektren (Abbildung 33) finden sich dazu die Entsprechungen (a,b,e), wobei die beiden langwelligen Banden (a,b) jeweils unterschiedliche Vorzeichen aufweisen. Für die CD-Maxima bei 295 nm, 285 nm und 245 nm (c,d,f) gibt es keine Entsprechung in den UV-Spektren. Wegen der Koplanarität des Chromophors (achirale 1. Sphäre) beobachtet man keine sehr intensiven Banden; die Helizität der chiralen 2. Sphäre wird von den Maxima (e,d,c) reflektiert, am besten beschränkt man sich auf die UV-erlaubte K-Bande (negativer CE bei P-Helizität der 2. Sphäre). Auch hier muß ich auf mögliche Einflüsse im Falle von 54 durch sterische Wechselwirkung (Aromat ↔ C-11) aufmerksam machen.

Abbildung 33 :



4.15. Circulardichroismus von Cyclohexanonen

Geht man von Sesselkonformationen des A-Rings aus, dann tritt bei beiden Ketonen die Bindung C(5)-C(6) als dem Chromophor nächstliegende, nach dem Sphärenkonzept über das CD-Vorzeichen entscheidende, chirale Störung (β-ständig, äquatorial) auf; beim 19-Nor-5α-cholestan-3-on (11) liegt sie in einem positiven, beim 19-Nor-5β-cholestan-3-on (20) in einem negativen Sektor. Auch die unterschiedlichen Intensitäten kann man anhand der Oktantenprojektionen[10] in Abbildung 34 verstehen:



5. Zusammenfassung und Übersicht

Die vorgestellten Synthesen aromatischer Modellverbindungen zum systematischen Studium der chiroptischen Eigenschaften des Benzolchromophors bauen im Kern auf ausgewählten Methoden zur Benzoanellierung auf, die von Prelog[67,68], Pandit[71], Paquette[60] und deren Mitarbeitern eingeführt wurden. Im Synthesekapitel 2. werden eigene Erfahrungen mit der Anpassung an unsere Steroidchemie im einzelnen geschildert und die literaturbekannten Methoden zum Aufbau eines an ein bestehendes Gerüst anellierten Benzolrings zusammengestellt und nach retrosynthetischen Erwägungen klassifiziert.

Die Modellverbindungen leiten sich vom Cholestan oder vom Pinan ab. Umfassende Untersuchungen der Strukturen dieser optisch aktiven Naturstoffe sind bekannt.[80] Mit der Wahl dieser Grundkörper wird daher nicht nur beabsichtigt, den Chromophor eindeutig in einem chiralen Gerüst zu fixieren, sondern auch die Voraussetzungen zu schaffen, um die ganze Bandbreite spektroskopischer Methoden zur Strukturaufklärung und Konformationsanalyse unter Ausnutzung des Literaturwissens anwenden zu können. In diesem Zusammenhang stelle ich aus dem Gebiet der Massenspektrometrie (Kap. 4.3.) unter anderem eine mittels Verschiebungstechnik gesicherte Gruppe von Fragmentionen[31] einschließlich der formalen RDA-Reaktion vor; das Fragmentierungsmuster ist den Erfahrungen nach für Benzo(2,3)cholest-2-ene mit 19-Methylgruppe und ohne Substituenten in der Benzylposition im Sinne der massenspektrometrischen Argumentationsweise charakteristisch. Die Stereochemie von epimeren 1-Hydroxy-steroiden wurde dank des γ-Effektes der Hydroxylgruppen mit Hilfe der CMR-Spektroskopie (Kap. 4.2.) aufgeklärt; des weiteren fand ich für die Paquette-Synthese eine Möglichkeit, die Regiochemie der Benzoanellierung mittels eines γ-Effektes aromatischer Methoxycarbonylgruppen auf Signale benzylischer Kohlenstoffatome zu bestimmen. Die Konformationsabhängigkeit vicinaler Kopplungskonstanten benzylischer Protonen wurde mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie (Kap. 4.1.) untersucht.

Die Helizitätsregel für die α-Bande von Tetralinen (Kap. 4.5.) konnte im Einklang mit früheren Ergebnissen[41] quantifiziert werden : im Falle des 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-ens (18), einem zweifelsfrei enantiomerenreinem Steroid also, führte die P-Helizität der chiralen zweiten Sphäre, dem A-Ring des Steroids nämlich, zu einem Circulardichroismus von +0,23 Einheiten (Liter/mol·cm, $\Delta\varepsilon_{max}$-Wert) - weiter vom Chromophor entfernte chirale Sphären können hier keine weiteren bedeutsamen, konkurrierenden Einflüsse ausüben. Die letztere Aussage wird vom Vergleich der Cotton-Effekte von 18 und Benzo(2,3)cholest-2-en (30) bestätigt, wonach die angulare 19-Methylgruppe die Intensität des Circulardichroismus nur um ca. 10 % erhöht (die Methylgruppe gibt der Sektorregel nach ebenfalls einen positiven Beitrag), weshalb man in guter Näherung noch weiter entfernte chirale Störungen, Ring C etwa, vernachlässigen kann.

Im Falle des Benzonorpinens 73 kompensieren sich P- und M-Helizität des näherungsweise achiralen Gerüstes. Wenn also der (positive) Circulardichroismus nur von (nach der Betrachtung von Molekülmodellen als positiv erkannten) Sektorbeiträgen erzeugt wird, eignet sich die Verbindung bestens, um die Vorzeichenfestlegung der Sektorregel für die α-Bande von Tetralinen (Kap. 4.5.) zu verifizieren.

Die Frage, wann achirale Substituenten am Benzolchromophor das anhand der Helizitätsregel für Tetraline vorausgesagte CD-Vorzeichen umkehren, wird nicht in Form einer allgemeinen CD-Regel beantwortet. Stattdessen wird ein Vergleich mit bekannten Modellverbindungen empfohlen, bei denen ähnliche elektronische und sterische Gegebenheiten herrschen. (Kap. 4.6.) Dabei erweisen sich insbesondere Lage und Richtung der vorhandenen elektrischen und magnetischen Übergangsmomente $\mu_{\parallel}$ und $m_{\perp}$ als entscheidende elektronische Parameter. die mit Hilfe der Gruppentheorie, der Vektoraddition von spektroskopischen Momenten q nach Platt und eines qualita-

tiven Konzepts zur Abschätzung des magnetischen Übergangsmoments $m_{\perp}$ als Summe von Einzelbeiträgen diskutiert werden. Was die sterischen Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit zweier Verbindungen anbetrifft, seien hier insbesondere Substituenten in der Benzylposition verboten, denn diese geben zusätzlich einen ebenfalls entscheidenden Einfluß auf den Cotton-Effekt - für die beiden epimeren Hydroxysteroide Benzo(2,3)cholest-2-en-1ξ-ol 35 und 36 fand ich entgegengesetzte CD-Vorzeichen (Kap. 4.9.) trotz gleicher Helizität des Steroid-A-Rings! Zur Auswertung wurde mit dem Circulardichroismus der Stammverbindung Benzo(2,3)cholest-2-en (P-Helizität der chiralen zweiten Sphäre) - vorsichtig - verglichen und auf Unterschiede bei den Übergangsmomenten hingewiesen.

Für die A-Bande des inhärent chiralen Styrolchromophors wurde gemeinschaftlich[49,103] eine CD-Helizitätsregel aufgestellt, die allgemeiner gültig sein sollte als die bisher bekannte, die unserer Ansicht nach nur für einen Spezialfall zutrifft. Die Regel (Kap. 4.12.) scheint auch für Enolacetate von Tetralonen zu gelten, die dadurch mittelbar (durch Derivatisierung) einer weiteren Analyse der Absolutkonformation zugänglich werden.

Die Cotton-Effekte von Arylketonen hängen in erster Linie von der Absolutkonformation des Chromophors ab, wobei man zwischen koplanaren, inhärent achiralen und nicht ebenen, inhärent chiralen Chromophoren unterscheidet. Die Regeln (Kap. 4.10.) für den $n\rightarrow\pi^*$-Übergang entsprechen denjenigen für Enone; daher wurden die Absolutkonformationen von Steroidenonen und -arylketonen mit vergleichbarer Regiochemie gemeinsam anhand von Vorzeichen und Intensität der R-Banden analysiert. Die wichtigste Abweichung findet sich beim Vergleich der Daten von Cholest-4-en-3-on (57) (negativer CD bei 338 nm) und Benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (59) (positiver CD bei 345 nm) und wird auf unterschiedliche Konformationen des A-Rings zurückgeführt.

6. Experimenteller Teil

6.1. Liste der Abkürzungen

DC	Dünnschichtchromatographie
2D-DC	Zweidimensionale Dünnschichtchromatographie
SC	Säulenchromatographie
SCoT	Säulenchromatographie ohne Trennung
MDSC	Mitteldrucksäulenchromatographie
COSY	Correlated Spectroscopy (homoskalar-korrelierte 2D-NMR)
DEPT	(CMR) Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
NOE-Dif	Kern-Overhauser-Effekt-Differenzspektrum (NOE-Differenz)
APT	Attached Proton Test (Spinecho-Modulation durch $^{1}J(^{13}C,^{1}H)$)
CMR	Kernmagnetische Resonanz von ^{13}C-Kernen
s	(NMR) Singulett
d	(NMR) Dublett
t	(NMR) Triplett
q	(NMR) Quartett
sep	(NMR) Septett
dd	(NMR) Dublett von einem Dublett
m	(NMR) Multiplett
DRS	(MS) D-Ringspaltung zwischen C-13/C-17 sowie C-14/C-15
kDRS	(MS) kleine D-Ringspaltung zwischen C-13/C-17 sowie C-15/C-16
RDA	(MS) formale Retro-Diels-Alder-Spaltung
BRS	(MS) B-Ringspaltung
Seitk	(MS) Abspaltung der Seitenkette
PE	Petrolether (60-95 °C)
MECL	Methylenchlorid; Dichlormethan
EE	Essigsäureethylester; Essigester
DMAD	Acetylendicarbonsäuredimethylester
Äq.	Äquivalent(e)
RV	Rotationsverdampfer mit Wasserstrahlvakuumpumpe
abs.	absolute(r,s)
d. Th.	der Theorie; bezogen auf die Stoffmenge an Edukt
HAMS	hochauflösende Massenspektrometrie
pol. Grad.	(SC) polarer Gradient

6.2. Arbeitsmittel und Techniken; Gestaltung der Versuchsbeschreibungen

Schmelzpunkte : Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heizblockmikroskop der Fa. Reichert nach L. Kofler bestimmt und sind korrigiert.

Dünnschichtchromatographie : Es wurden mit Kieselgel 60 beschichtete DC-Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (254 nm) der Firmen Merck oder Macherey-Nagel verwendet. Die Chromatogramme wurden unter Kammerübersättigung aufgenommen. Zur Detektion der Flecken wurden die getrockneten Platten zuerst unter einer UV-Lampe betrachtet und dann entweder durch Bedampfen mit Iod oder durch Ansprühen mit einer der im folgenden aufgezählten Lösungen entwickelt:
Cersulfat-Molybdatophosphorsäure, Kaliumpermanganatlösung, Chromschwefelsäure, Eisen(III)chlorid-Kaliumhexacyanoferrat(III)

Zweidimensionale Dünnschichtchromatographie : Zur 2D-DC wurde in 1 cm Abstand von der linken Kante aufgetragen, entwickelt, getrocknet und mit der vorher linken Kante eintauchend noch einmal entwickelt. Wenn Flecken abweichend von der Diagonalen auftraten, deutete dies auf Zersetzung bei der Auftragung oder Trocknung, falls gleiche Laufmittel verwendet wurden, oder auf unterschiedliche Retention in verschiedenen Laufmitteln hin.

Säulenchromatographie : Zur Säulenchromatographie dienten Säulen verschiedener Länge, die mit Kieselgelaufschlämmungen (Korngröße 0,05-0,1 mm; Fa. Hermann oder Macherey-Nagel) gefüllt und unter Klopfen und Elution des reinen Laufmittels gleichmäßig gepackt wurden. Die Substanzen wurden in Lösung oder als getrocknetes Adsorbat an Kieselgel aufgetragen und mit hydrostatischem Druck eluiert. Im Falle der sogn. Säulenchromatographie ohne Trennung in Fraktionen (SCoT) wurde zur Vorreinigung mittels Luftdruck eluiert und das gesamte Eluat eingedampft.

Mitteldrucksäulenchromatographie : Bei schwierigen Trennungen halfen mit Kieselgel der Korngröße 40-63 µm der Fa. Merck trocken gefüllte Säulen verschiedener Länge weiter. Nach Konditionierung der Säulen wurden die Substanzen in Lösung oder als getrocknetes Adsorbat an Kieselgel auf eine kurze Vorsäule aufgetragen. Der nötige Druck von 1,5-3 bar wurde mit einer Membranpumpe erzeugt.

Gaschromatographie : Für die analytische GC wurde ein PYE UNICAM GCD mit Flammenionisationsdetektor (Stickstoff als Trägergas) benutzt. Die Glassäulen wurden mit OV 17 (5 % Silicon OV 17 auf Chromosorb W-AW 100/120 mesh von WGA Düsseldorf) und SE 30 (10 % GE SE 30 auf Chromosorb W-AW 100/120 mesh von WGA Griesheim) unter Rütteln mit einem Vibromischer beschickt. Zur präparativen Trennung diente ein VARIAN AEROGRAPH 920 mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor (Helium als Trägergas). Die Aluminiumsäule wurde mit OV 17 gefüllt. Die Kühlfallen wurden auf -78 °C gekühlt.

Übliche Aufarbeitung durch Extraktion : Die Extraktion erfolgte nach den Leitlinien des Organikums[105]. Die organische Phase wurde meistens jeweils zweifach mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung extrahiert. Nach der Wiederholung des Vorgangs wurden die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am RV möglichst schonend zur Trochne eingedampft. Im Text werden Abweichungen von dieser meist unproblematischen Arbeitsweise in Klammern nach dem Extraktionsmittel angegeben.

Absolute Lösungsmittel : Zur Reinigung und Trocknung wurde wie unten jeweils in Klammern angegeben vorgegangen : Benzol und Toluol (Rühren mit konz. Schwefelsäure, NaOH-Pastillen, Dest. von Natrium); Methanol und Ethanol (Dest. von den Magnesiumalkoholaten); Essigester (Dest. von Calciumhydrid; für die SC von Kaliumcarbonat und Magnesiumsulfat filtriert); Ameisensäurethylester (Dest., Dest. von Phosphorpentoxid und dann von Kaliumcarbonat); Methylenchlorid (Filtration durch aktivbasisches Aluminiumoxid); Chinolin (KOH; Dest. bei 15 Torr); Acetanhydrid (fraktionierte Dest.); Pyridin (Dest. von KOH). Destillationen wurden unter Schutzgas ausgeführt.

Schutzgastechnik : Wann immer es sinnvoll erschien, wurden Kristallisationen, Destillationen und Reaktionen in unter Argon ausgeheizten Apparaturen ausgeführt. Entweder wurde ein schwacher Argonstrom beibehalten oder ein Reservevolumen in einem Luftballon geschaffen. Reagenzien wurden über Septen oder durch schutzgasdurchgespülte Schliffe zugefügt; zur Entnahme mit Pipetten wurden Vorratsgefäße in Plastiksäckchen gestellt und mit Argon begast.

Analytische Proben : Wegen der hohen Reinheitsanforderungen an Proben für die CD-Spektroskopie wurde schon bei der Synthese versucht, durch Einsatz destillierter Reagenzien und gereinigter Edukte die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken. Später wurden die Proben in menreren Laufmitteln oder Gemischen, die unterschiedlich wirkende Komponenten enthielten, dünnschichtchromatographisch auf ihre Einheitlichkeit untersucht. Die Kristallisationen erfolgten unter Argon aus filtrierten Lösungen in destillierten Lösungsmitteln; dabei strebte man einen möglichst hohen, scharfen Schmelzpunkt an. Zur Trocknung wurde im Hochvakuum in einer Trockenpistole mit Kühlfalle auf die Siedetemperatur eines geeigneten Lösungsmittels erhitzt. Die Lösungen der CD-Proben wurden im längerwelligen Spektralbereich jenseits der erwarteten Banden bei hoher Geräteempfindlichkeit und Schichtdicke auf Absorptionen durch Verunreinigungen untersucht.

NMR-Spektren : Die Kernresonanzspektren wurden an folgenden Geräten gemessen (in Klammern steht die Resonanzfrequenz für ^{1}H in MHz) :
T 60 der Fa. Varian (60) : ^{1}H
EM 360 der Fa. Varian (60) : ^{1}H
WP 80 der Fa. Bruker (80) : ^{1}H; NOE-Differenz
XL 100-12 der Fa. Varian (100) : ^{1}H
WM 250 der Fa. Bruker (250) : ^{1}H; COSY; ^{13}C; APT; Off-Resonance
AM 400 der Fa. Bruker (400) : ^{1}H; COSY; NOE-Dif; ^{13}C; DEPT

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden von Lösungen in deuteriertem Chloroform (falls angegeben ausnahmsweise auch in Deuterobenzol oder Deuteroacetonitril). Sofern die Spektren an Pulsgeräten aufgenommen wurden, entfiel die Zugabe von Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard und das Chloroformsignal bei 7,24 ppm diente als Fixpunkt. Für den Feldfrequenzlock benutzte man die Deuteriumresonanz des deuterierten Lösungsmittels.

Die Messung (Lösungen in Deuterochloroform) der ^{13}C-NMR-Spektren (CMR) erfolgte unter ^{1}H-Breitband-Entkopplung. Dabei erleichterten zwei Verfahren die Signalzuordnung. Am WM 250 konnte mit dem APT[91,106] (J-moduliertes Spinechoexperiment mit $\tau=1/J$) eine Unterscheidung der Resonanzsignale der CH_3- und CH-Kohlenstoffkerne (positive Signale) von denen der CH_2- und der quaternären Kohlenstoffkerne (negative Signale) erreicht werden. Bei diesem Test treten Vorzeichenfehler nur bei großen Abweichungen der Kopplungskonstanten $^{1}J(^{13}C,^{1}H)$ vom Durchschnittswert 125 Hz auf. Quaternäre Kohlenstoffe fallen im breitbandentkoppelten CMR bereits mit ihrer vergleichsweise geringen Intensität auf, die auf geringere heteronucleare Kern-Overhauser-Effekte und auf Sättigung durch längere longitudinale Relaxationszeiten beruht. Das AM 400 bot eine andere Zuordnungshilfe, nämlich die DEPT-Pulsfolge[107]. Diese Polarisationstransfer-Methode gilt[91] als weniger anfällig gegen Fehleinstellungen der Meßparameter als der APT (s.o.) und erlaubt zudem eine gute Unterscheidung von CH- und CH_3-Kohlenstoffresonanzen.

NOE-Differenzspektren : Bei diesem homonuclearen Doppelresonanz-Experiment nutzt man den Kern-Overhauser-Effekt (NOE) aus. Strahlt man während eines ^{1}H-NMR-Experimentes in die Resonanzlinie (oder in alle Linien eines Multipletts) des fraglichen Protons ein, dann beeinflußt dieser zusätzliche Resonanzvorgang („dipolar" - durch den Raum; und nicht „skalar" - durch die Bindungen) die Relaxationen der Nachbarkerne. Der damit einhergehende Intensitätsgewinn läßt sich leichter auswerten, wenn man die Differenz des Doppelresonanz- und des normalen ^{1}H-NMR-Spektrums berechnet und ausdruckt. Der NOE klingt mit wachsender Entfernung stark ab.- Die Methode liefert die besten und sichersten Ergebnisse, wenn man in isolierte Singuletts einstrahlen kann. Die Proben sollten unter Schutzgas abgefüllt und gemessen werden.

COSY : Bei der COSY (korrellierte Spektroskopie) handelt es sich um eine zweidimensionale NMR-Methode, die Auskunft darüber gibt, welche Resonanzen über Kopplungen („skalar", nicht „dipolar") miteinander verknüpft sind. Durch geeignete Wahl der Parameter der Pulsfolge können Kreuzsignale im Bereich der Hauptdiagonalen abgeschwächt werden. Gleichsetzen der zur Hauptdiagonalen spiegelbildlichen Positionen auf den jeweils niedrigeren Wert beseitigt Artefakte und erzeugt symmetrische Spektren.

Die Auflistung der NMR-Daten in den Versuchsbeschreibungen hält sich an folgendes Schema : Die Resonanzfrequenz für ^1H erscheint als dem Wort NMR nachgestellte Hochzahl. Dann werden zuerst die chemischen Verschiebungen der charakteristischen Signale als ppm-Werte in der δ-Skala angegeben. In Klammern folgt jeweils eine Beschreibung der Form des Signals anhand der Multiplizität und (nach einem Schrägstrich) der Betrag der Kopplungskonstanten J in Hz. Wenn man dem Spektrum J nicht direkt oder exakt entnehmen kann (z. B. wegen der Ordnung des Teilspektrums), wird bei Angaben über Kopplungen der Ausdruck „Abstand" verwendet oder nach dem Schrägstrich ein „*" als Markierung gesetzt. Von der phänomenologischen Auflistung werden Kommentare und Zuordnungen durch einen Doppelpunkt abtrennt. Bei Angaben über Nachbarschaften (NOE-Dif) oder Kopplungspartner (COSY) stehen die chemischen Verschiebungen der betroffenen Signale in spitzen Klammern.

IR-Spektroskopie : Die Schwingungsspektren wurden an den IR-Spektrometern 221, 1310, 257 und 298 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen; wenn nicht anders angegeben, wurden Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff gemessen. Die Liste der charakteristischen Absorptionen enthält jeweils die Wellenzahl in der Dimension cm^{-1}, eine Einstufung der Intensität mit den Abkürzungen ss (dominierend), s (stark), m (mittel), w (mäßig) und ww (schwach) sowie eine Zuordnung zu einer funktionellen Gruppe nach den Tabellen von Zeeh[95].

Massenspektrometrie : Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT CH-5 und MAT 711 der Fa. Varian bei 70 eV (Ionisierung durch Elektronenstrahl; electron-impact) erstellt. In den Versuchsbeschreibungen wird nach dem jeweiligen m/e-Wert in runden Klammern erst die relative, prozentuale Intensität angegeben; dann folgt nach einem Querstrich eine Zuordnung der Massendifferenzen oder charakteristischen Ionen, wobei Kommentare[95] in spitze Klammern gesetzt werden.

UV-Spektroskopie : Die UV-Spektren wurden mit dem Spektrometer CARY-17 der Fa. Varian aufgenommen.

Circulardichroismus : Zur Messung der CD-Spektren diente der DICHROGRAPHE III der Fa. Jobin-Yvon; die Spektren wurden entweder direkt oder nach Zwischenspeicherung in einem Z80-Vorrechner mit einem PDP-8 Computer (DIGITAL LAB 8/e) oder einem TANDON PCA 30 bearbeitet.

6.3. Versuchsbeschreibungen

19-Nor-cholest-4-en-3-on (10)

In eine eisgekühlte gerührte Lösung aus 60 ml CH_2Cl_2 und 7,2 ml (89,3 mmol; 5 Äq.) Pyridin wurden zuerst 6 g (60 mmol; 3,5 Äq.) Chromtrioxid in kleinen Portionen eingetragen. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung von 7 g (17,5 mmol) 19-Hydroxy-cholest-4-en-3-on (8) in 80 ml CH_2Cl_2 zugetropft, die Kühlung entfernt und 15 Stunden lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 200 ml CH_2Cl_2, 200 ml PE und 1 ml Ethanol aufgenommen und zentrifugiert. Die überstehende Lösung ließ sich daraufhin leicht mittels Filtration durch Sand und Kieselgel reinigen. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel am RV (40 °C) verblieb ein öliger Rückstand, der sich in einem Gemisch von 25 ml CH_2Cl_2 und 180 ml Methanol leicht löste. Die Decarbonylierung erfolgte bei 0 °C binnen 4 Stunden nach dem Zutropfen von 20 ml einer 40%igen KOH-Lösung. Dann wurde in 500 ml Eiswasser gegossen und mit CH_2Cl_2 wie üblich extrahiert. Nach einfacher SCoT (MECL; 4 g gelbes Öl) und SC (PE/EE=50/1; pol. Grad.) fielen 3,25 g (8,77 mmol; 50 % d. Th.) 19-Nor-cholest-4-en-3-on (10) als DC-einheitliches Öl an, das alsbald kristallin erstarrte.

NMR^{60} : 5,85 (s) : 1 H an C-4

IR	: 1680 (ss) C=O, Enon	1620 (m) C-C, Enon
	1260 (s)	1205 (m)
MS	: 370 (100/M^+)	355 (6/-15<Me>)
	352 (4/-18<H_2O>)	328 (6/-42<C_2H_2O>)
	257 (10/-113<Seitk>)	231 (14)
	215 (37/-155<DRS>)	110 (38)

19-Nor-cholestan-3-on (11)

Absolutes Ethylamin wurde in einer luftdicht abgeschlossenen Apparatur unter Argon hergestellt. Dazu wurde das Amin aus 500 g des Hydrochlorids mit konz. KOH freigesetzt und in einen mit Trockeneis sorgfältig gekühlten Kolben kondensiert. Zur Trocknung wurde mit KOH und

Natrium behandelt und jeweils wie oben umkondensiert; danach färbte sich das Amin bei Zusatz von etwas Lithium blau. Ein Dreihalskolben mit Magnetrührer, Schutzgasanschluß und aufgesetztem Tropftrichter wurde im Schutzgasstrom ausgeheizt und das absolute Amin nach dem Abkühlen auf -78 °C einkondensiert. 2 g (290 mmol) Lithiumschrot lösten sich mit blauer Farbe. Der Mischung wurde bei fortgesetzter Kühlung auf -78 °C eine Lösung von 3,7 g (9,98 mmol) Enon 10 (getrocknet durch Eindampfen einer benzolischen Lösung am RV) in 50 ml absolutem THF und 6 ml t-Butanol zugetropft; so wurde noch eine Stunde gerührt und dann die Reduktion durch Zusetzen von 20 ml Wasser abgebrochen. Das Ethylamin ließ sich zum Teil durch Abpumpen (15 Torr) in eine Kühlfalle zurückgewinnen. Der Ansatz wurde mit 200 ml Methylenchlorid und 200 ml Wasser aufgenommen und mit HCl neutralisiert. Nach der üblichen Extraktion und einer Vorreinigung mittels SCoT (PE/EE=10/1) wurden 3,5 g gelbliches Öl erhalten. Die folgende Abbildung erlaubt den Vergleich der Produktenverteilung dieser Birch-Reduktion mit der Produktenverteilung nach der katalytischen Hydrierung zum epimeren 19-Nor-5ß-cholestan-3-on (20) anhand der DC (PE/EE=10/1):

Mittels SC (PE/EE=20/1; pol. Grad. durch Zusatz von MECL) wurden die Ketone a und b (2,5 g) von den polareren Produkten c und d getrennt. Letztere erwiesen sich (IR : (3610 (w) Alkohol) als die zugehörigen Cholestan-3-ole und konnten mit Jones-Reagenz zu den Ketonen a und b umgesetzt werden (noch 600 mg Produkt gewonnen). Die Trennung der Ketone mittels MDSC (PE/EE=20/1) ergab 2,44 g (6,55 mmol; 66 % d. Th.) 19-Nor-cholestan-3-on (11) als DC-einheitliches, farbloses und allmählich kristallisierendes Öl. Die nachfolgende Synthese erforderte eine sorgfältige Reinigung durch langsame Kristallisation aus Ethanol (1,1 g); die Mutterlaugen wurden nochmals wie oben chromatographiert und kristallisiert (insges. 2 g). Eine analytische Probe zeigte nach drei Kristallisationen in Reihe immer den gleichen Schmelzpunkt.

Schmp. : 80-81 °C (Ethanol)

GC : 240 °C an OV 17 : keine Trennung von 11 und 20
235 °C an SE 30 : Trennung von 11 = b und 20 = a;
allerdings mit Peaküberlappung

NMR[80] : 2,4-2,1 (m) : 4 H
0,68 (s) : 3 H an C-18

CMR : siehe Tabelle Seite 55

IR : 1720 (ss) C=O, ges. Keton 1200 (m)

MS : 372 (45/M^+) 357 (2/-15<Me>)
232 (14/-140<kDRS>) 217 (100/-155<DRS>)
203 (14) 162 (26)

UV/CD : siehe Seite 60

19-Nor-3β-vinyl-cholestan-3α-ol (12) und
19-Nor-3α-vinyl-cholestan-3β-ol (13)

Für diese Grignard-Reaktion wurde der gleiche Aufbau mit Schutzgastechnik und absoluten Bedingungen gewählt wie in der Diplomarbeit[31]. Das Grignard-Reagenz wurde aus 800 mg (32,9 mmol; 6,4 Äq.) Magnesium und 3,5 ml (5,02 g; 47 mmol) Vinylbromid (gesundheitsschädlich !) in 40 ml abs. THF hergestellt und mit 1,9 g (5,1 mmol) 19-Nor-cholestan-3-on (11), gelöst in 50 ml abs. THF, umgesetzt (45 min bei RT; 10 min unter Rückfluß). Der Hydrolyse durch Zutropfen einer gesättigten Ammoniumchloridlösung folgte die übliche Aufarbeitung durch Extraktion mit Ether und Trennung mittels SC (PE/EE=15/1). Dabei fielen insgesamt 1,9 g (4,74 mmol; 93 % d. Th.) der beiden epimeren 19-Nor-3ξ-Vinylcholestan-3ξ-ole 12 und 13 als farblose Öle an. Eine polarere Verunreinigung zeigte ein für Cholestanole typisches IR-Spektrum.

R_F : 40 % für 12 und 30 % für 13 (PE/EE=10/1)

12 :

NMR[80] : 5.93 (4 Linien; Abstand der äußeren Linien = 28 Hz) : 1 H an C-1'; X-Teil eines ABX-Systems
5,19 und 4,97 (8 Linien/$^2J_{AB}$ = 1,6 Hz <gem>; $^3J_{AX}$ = 16,0 Hz <vic-trans>; $^3J_{BX}$ = 9,6 Hz <vic-cis>) : 2 H an C-2'; AB-Teil eines ABX-Systems; gerechnet nach der Methode der effektiven Larmorfrequenzen[108]
0,66 (s) : 3 H an C-18

IR : 3610 (w) freies OH — 3490 (ww) OH in H-Brücke
3080 (ww) C=CH_2 — 1640 (ww) C=C
995 (w) R-CH=CH_2 — 925 (m) R-CH=CH_2

MS : 400 (100/M^+) — 382 (58/-18<H_2O>)
367 (11/-18<H_2O>-15<Me>) — 328 (22)
287 (5/-113<Seitk>) — 269 (10/-113<Seitk>-18<H_2O>)
260 (8/-140<kDRS>) — 245 (70/-155<DRS>)
242 (30/-140<kDRS>-18<H_2O>) — 227 (90/-155<DRS>-18<H_2O>)

13 :

NMR[80] : 6,10 (4 Linien; Abstand der äußeren Linien = 28,8 Hz) : 1 H an C-1'; X-Teil eines ABX-Systems
5,29 und 5,11 (8 Linien/$^2J_{AB}$ = 1,6 Hz <gem>; $^3J_{AX}$ = 16,0 Hz <vic-trans>; $^3J_{BX}$ = 9,6 Hz <vic-cis>) : 2 H an C-2'; AB-Teil eines ABX-Systems; gerechnet nach der Methode der effektiven Larmorfrequenzen[108]
0,66 (s) : 3 H an C-18

IR : 3610 (w) freies OH — 3490 (ww) OH in H-Brücke
3080 (ww) C=CH_2 — 995 (ww) R-CH=CH_2
930 (w) R-CH=CH_2

MS : 400 (58/M^+) — 382 (44/-18<H_2O>)
367 (10/-18<H_2O>-15<Me>) — 328 (17)
287 (8/-113<Seitk>) — 269 (10/-113<Seitk>-18<H_2O>)
260 (10/-140<kDRS>) — 245 (30/-155<DRS>)
242 (27/-140<kDRS>-18<H_2O>) — 227 (100/-155<DRS>-18<H_2O>)

5',6'-Dimethoxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en (16)

Die Umsetzung der epimeren Allylalkohole 12 und 13 zum Aromaten 16 umfaßte drei Reaktionsschritte. Zunächst wurden insgesamt 1,8 g (4,5 mmol Gesamtmenge in 2 gleichgroßen Ansätzen, die zur Trennung durch MDSC später vereinigt wurden) Gemisch der 3ξ-Vinyl-19-nor-cholestan-3ξ-ole, 1 ml (8,1 mmol; 1,8 Äq.; gesundheitsschädlich) Vinylbromid, 30 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 25 ml Benzol in einer Schutzgasatmosphäre 1 Stunde (möglichst kurz !) lang mit zwischengeschalteter Rücklaufbremse unter Rückfluß erhitzt. Die DC-Stichprobe zeigte dann schon vollständige Umsetzung der Alkohole zum unpolaren 3-Vinyl-19-nor-cholest-2-en (14); es traten auch bereits polarere Folgeprodukte auf. Daraufhin wurde am RV (mit Kühlfalle, auch DMAD ist gesundheitsschädlich !) bis auf wenige ml eingeengt, ohne zu erwärmen. Mit weiteren 2 ml DMAD (16,2 mmol; 3,6 Äq.) wurde noch 1 Stunde lang auf 110 °C (übliche Schutzgastechnik) erhitzt. Dabei bildete sich laut DC ein polares Produkt, aber auch unpolarere Verbindungen ließen sich noch nachweisen. Statt direkt mit DDQ zu aromatisieren, wurde daher mit Petrolether aufgenommen und über etwas Kieselgel filtriert. Das Eluat enthielt unpolare Verbindungen; die Elution mit Methylenchlorid gab polarere Produkte (Spätere Versuche, die unpolare Fraktion mit DMAD umzusetzen oder polare Nebenprodukte der Reaktionsfolge mit DDQ zum gewünschten Produkt zu aromatisieren, führten nicht zu nennenswerten Produktmengen). Das letztere Eluat wurde am RV eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Benzol aufgenommen und diese Lösung mit 440 mg (1,9 mmol; Unterschuß wegen der unvollständigen Umsetzung) DDQ 40 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurde durch Celite abgesaugt und an neutralem Aluminiumoxid (MECL) chromatographiert. Da sich Produkt und DMAD kaum mittels SC trennen lassen, wurde die Hauptmenge an DMAD im Hochvakuum bei 30 °C abgedampft (Kurzwegdestillation). Nach der SC (PE/EE=20/1) verblieben dann 300 mg Rohprodukt, das laut DC (4fache Entwicklung und Trocknung nötig zur erfolgreichen Trennung) aus fünf Produkten bestand. Durch MDSC (PE/EE=100/1; schwacher pol. Grad. bis 40/1) konnte eine zur spektroskopischen Identifizierung ausreichende Anreicherung der Produkte erzielt werden. Alle Produkte zeigten IR-Spektren (1720 (ss) C=O) wie erwartet, doch nur für das vierte in der

Reihenfolge der Elution wurden für den aromatischen Dimethylester 16 typische MS- und NMR-Spektren erhalten. Mittels 3facher MDSC (PE/EE= 50/1; pol. Grad. bis 40/1) gelang die Reinigung des Produktes so weit, daß es ohne verlustreiche Wiederholungen nach einfacher Kristallisation aus abs. Methanol isomerenrein erhalten wurde (Kontrolle anhand der NMR-Spektroskopie bei 400 MHz). Dabei fielen 38 mg (0,073 mmol; 1,6 % d. Th.) 5',6'-Dimethoxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en (16) an, die für die CD-Spekroskopie noch aus Methanol umkristallisiert wurden.

Schmp. : 159-160 °C

NMR^{400} : 7,71 (d/8,0 Hz) und 7,12 (d/8,0 Hz) : AB-System der 2 arom. H
3,93 (s) und 3,85 (s) : je 3 H der Methoxycarbonylgruppen
2,960 (dd/gem 17,1 Hz und vic 5,3 Hz) : 1 benzyl. e'-H
2,785 (dd/gem 17,4 Hz und vic 4,5 Hz) : 1 benzyl. e'-H
2,445 (dd/gem 17,0 Hz und vic 11,9 Hz) : 1 benzyl. a'-H
2,240 (dd/gem 17,0 Hz und vic 11,4 Hz) : 1 benzyl. a'-H
1,97 (m) : 1 H

CMR : siehe Tabelle Seite 53

IR : 1730 (ss) C=O, arom. Ester 1595 (w) C=C, Aromat
1295 (s) 1265 (s)
1195 (m) 1150 (m)

MS : 522 (2/M$^+$) 490 (100/-32<MeOH>)
475 (6/-32<MeOH>-15<Me>) 377 (8/-32<MeOH>-113<Seitk>)
350 (8/-32<MeOH>-140<kDRS>) 335 (9/-32<MeOH>-155<DRS>)
226 (6) 213 (17)

UV/CD : siehe Seite 60

19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18)

Eine Lösung von 30 mg (0,057 mmol) Dimethylester 16 und 10 g KOH in 100 ml Wasser, 10 ml Methanol und 30 ml THF wurde unter Argon 18 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung durch Extraktion mit Methylenchlorid erhielt ich 22 mg Monomethylester

(NMR : 7,83 (d/8 Hz) und 7,18 (d/8 Hz) : AB-System der beiden aromat. Protonen; 3,84 (s) : 3 H der Methoxycarbonylgruppe), die sich durch Rühren einer Lösung in 10 ml Essigsäure, 1 ml Wasser und 2 Tropfen 70%iger Perchlorsäure bei 130 °C Badtemperatur unter Argon in 8 Stunden verseifen ließen. Nach der üblichen Aufarbeitung durch Extraktion mit Methylenchlorid (Eindampfen der organischen Extrakte nicht über RT) wurde die Dicarbonsäure 17 in dest. Chinolin gelöst; der Ansatz wurde mit 1 g Kupferpulver und einer Spatelspitze Kupfer(I)oxid unter Argon 15 min auf 240 °C (kräftig rühren !) erhitzt und wie üblich durch Extraktion mit Methylenchlorid aufgearbeitet. Der nach dem Eindampfen der Extrakte verbleibende Rückstand wurde in Petrolether gegelöst und durch Kieselgel filtriert; dieses Eluat enthielt den gewünschten Kohlenwasserstoff. Dann wurde viel polarer (MECL/EE=10/1) eluiert; in dieser Fraktion befand[31] sich das Dicarbonsäureanhydrid 19. Das Anhydrid wurde wie oben der alkalischen Verseifung unterzogen und decarboxyliert. Diese Reaktionsfolge wurde noch viermal wiederholt; dabei fiel im Petrolethereluat der Filtration durch Kieselgel jedesmal das 19-Nor-benzo(2,3)cholest-2-en (18) an. Nach dem Abdampfen des PE am RV verblieb ein Rückstand von 10 mg, der nach der Reinigung durch SC (Hexan) aus dest. Ethanol kristallisiert und aus dest. Ethanol/dest. Aceton umkristallisiert wurde. So isolierte ich 3 mg (0,0074 mmol; 13 % d. Th.) des laut GC und DC einheitlichen Aromaten 16.

Schmp. : 95-96 °C (Ethanol/Aceton)

GC : 250 °C an OV 17 : 128 min
240 °C an OV 17 : 220 min

NMR^{400} : 7,08 (m) : 4 arom. H
3,015 (dd/gem 16.2 Hz und vic 5,1 Hz) : 1β-H
2,732 (dd/gem 16,7 Hz und vic 4,8 Hz) : 4α-H
2,423 (dd/gem 16,4 Hz und vic 11,8 Hz) : 1 benzyl. a'-H
2,308 (dd/gem 16,7 Hz und vic 11,4 Hz) : 1 benzyl. a'-H
1,99 (m) : 1 H
1,8 (m) : 2 H
1,68 (m) : 1 H
0,68 (s) : 3 H an C-18

IR : 1495 (ww) C=C, Aromat

MS : 406 (87/M^+) 391 (3/-15<Me>)
293 (3/-113<Seitk>) 266 (27/-140<kDRS>)
252 (52) 251 (52/-155<DRS>)
237 (7) 196 (20)
183 (12) 181 (8)
169 (8) 142 (100)
129 (32) 117 (18)

UV/CD : siehe Seite 60

19-Nor-5β-cholestan-3-on (20)

(Vergleiche auch Synthese von 11) 400 mg (1,08 mmol) 19-Nor-Cholest-4-en-3-on (10) wurden mit 50 mg KOH und einer Spatelspitze Palladium auf Kohle (10%ig) 8 Stunden lang bei RT hydriert. Nach Filtration und üblicher Aufarbeitung durch Extraktion mit Methylenchlorid wurde in Aceton aufgenommen. Die gerührte Lösung wurde bei 0 °C tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt, bis die orange Farbe erhalten blieb. Nach Zusatz von 1 ml Ethanol wurde wieder wie üblich durch Extraktion mit Methylenchlorid aufgearbeitet. Nach der SCoT (MECL) verblieben 300 mg (0,805 mmol; 75 % d. Th.) 19-Nor-5β-cholestan-3-on (20) als mit geringen Mengen des Epimeren 11 verunreinigtes Öl. Nach zweifacher SC (PE/EE=20/1) und Kristallisation bei -30 °C aus Ethanol erhielt ich 45 mg Produkt als laut DC und GC einheitlichen, farblosen Feststoff.

NMR^{80} : 0,68 (s) : 3 H an C-18

CMR : siehe Seite 55

IR : 1717 (s) C=O, gesättigt 1230 (w)

MS : 372 (67/M^+) 354 (4/-15<Me>)
302 (16/-70<C_4H_6O>) 232 (16/-140<kDRS>)
217 (100/-15<DRS>) 203 (15)
199 (26) 175 (13)

UV/CD : siehe Seite 60

Benzo(2,3)cholest-2-en (30)

GC : 250 °C an OV 17 : 155 min (nach 178 min eine Verunreinigung, die nach der Reinigung durch Kristallisation nicht mehr im GC beobachtet wird)

NMR^{400} : 2,72 (d/gem 16,0 Hz) : 1β-H
2,62 (dd/Abstände 5,3 Hz und 17,0 Hz) : 4α-H
2,47 (dd/Abstände 12 Hz und 17,0 Hz) : 1 benzyl. a'-H
2,41 (d/gem 16 Hz) : 1 benzyl. a'-H
0,74 (s) : 3 H an C-19

NOE-Dif: Einstrahlstelle = <0,74>; Antworten = <2,72>, <2,47>, <2,41>

CMR : siehe Seite 53

HAMS : 420,3753 (420,3756 berechnet) : $C_{31}H_{48}$

Benzo(2,3)cholest-2-en-4-on (31);
Benzo(2,3)cholest-2-en-1-on (32)

130 mg (0,31 mmol) Benzo(2,3)cholest-2-en (30) wurden in 10 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Pentan gelöst und portionsweise mit insgesamt 130 mg (1,3 mmol; 4,2 Äq.) Chromtrioxid versetzt (ca. 80 % Umsatz). In einem zweiten Ansatz wurden einer Lösung von 150 mg (0,36 mmmol) 30 in 7 ml Essigsäureanhydrid und 3 ml Petrolether unter Eiskühlung portionsweise 240 mg (2,4 mmol; 6,7 Äq.) CrO_3 zugefügt. Nach der üblichen Aufbeitung durch Extraktion mit Ether, SCoT und SC (PE/EE=30/1) wurden Fraktionen mit gleichem R_f-Wert aus den beiden Ansätzen vereinigt; dabei fielen insgesamt 50 mg (0,12 mmol; 18 % d. Th.) Edukt, 57 mg (0,13 mmol; 20 % d. Th.) Benzo(2,3)cholest-2-en-1-on (32) und 65 mg (0,15 mmol; 23 % d. Th.) Benzo(2,3)cholest-2-en-4-on (31) an. Für analytische Zwecke wurde das 1-Keton 32 durch MDSC (PE/EE=25/1) und Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das 4-Keton 31 wies nach der MDSC (PE/MECL=2/1) noch eine Verunreinigung auf (MS-Peak bei 448, augenscheinlich das 1,4-Diketon). Nach der MDSC (PE/Aceton=12/1) und der Kristallisation aus Methanol/Aceton lag eine laut DC und MS einheitliche Probe vor.

Schmp. von 31 : 162-164 °C (Methanol/Aceton)
Schmp. von 32 : 107-109 °C (Ethanol)

Spektroskopische Eigenschaften des 1-Ketons 32 :

NMR[80] : 7,82 (dd/Abstände 7,5 Hz und 2 Hz) : arom. H an C-6'
7,05-7,52 : 3 arom. H an C-3', C-4' und C-5'
2,73; 2,80; 2,87 (3 breite Linien) : 2 H
1,05 (s) : 3 H an C-19

IR : 1689 (ss) C=O, Arylketon 1600 (w) C=C, Aromat

MS :

434 (43/M^+)	279 (13/-155<DRS>)
419 (34/-15<Me>)	265 (9/-169)
391 (5/-15-28 oder -43)	237 (10)
321 (2/-113<Seitk>)	172 (100/<BRS>)
301 (4/-133<A-Ring>)	159 (50/<ARF>)
294 (6/-140<kDRS>)	158 (17/<BRS und -Me>)

HAMS : 434,3549 (434,3548 berechnet) : $C_{31}H_{46}O$

UV/CD : siehe Seite 61

Spektroskopische Eigenschaften des 4-Ketons 31 :

NMR[80] : 7,97 (dd/Abstände ortho 7 Hz und meta 2 Hz) : arom. H an C-3'
7,03-7,58 (m) : 3 arom. H
3,02 (d/gem 16 Hz) : 1β-H
2,82 (d/gem 16 Hz) : 1α-H
0,82 (s) : 3 H an C-19

IR : 1688 (ss) C=O, Arylketon 1598 (w) C=C, Aromat

MS :

434 (100/M^+)	171 (20)
419 (20/-15<Me>)	159 (21)
294 (12/-140<kDRS>)	157 (14)
279 (37/-155<DRS>)	146 (38)

HAMS : 434,3549 (434,3548 berechnet) : $C_{31}H_{46}O$

UV/CD : siehe Seite 61

4-Acetoxy-benzo(2,3)cholesta-2,4-dien (33)
Benzo(2,3)cholesta-2,4-dien (34)

Das Benzo(2,3)cholest-2-en-4-on (31) mußte vor der Enolacetylierung frisch mittels SC (PE/EE=20/1) gereinigt werden, da auch das als Verunreinigung erwartete 1,4-Diketon ein Enolacetat bilden kann.- 20 mg (0,046 mmol) 4-Keton 31 wurden dann, der Vorschrift für die Synthese von 60 folgend, 15 Stunden lang bei 140 °C umgesetzt. Laut DC konnte nur eine ca. 60%ige Umsetzung zum Enolacetat 33 und dem Styrol 34 als unpolarem Nebenprodukt erzielt werden. Im ^{1}H-NMR-Spektrum des zurückgewonnenen Edukts 31 konnte keine Veränderung festgestellt werden (gleiche chemische Verschiebung für 19-Methyl); es liegen also keinerlei Hinweise auf eine Epimerisierung an C-5 vor. Nach der üblicher Extraktion mit Methylenchlorid und vierfacher SC (Hexan/EE=50/1) lagen 3,2 mg (0,0067 mmol; 15 % d. Th.) Enolacetat 33 als farbloses Öl vor, die laut DC und CD-Spektrum (300-400 nm) keine Spur einer Verunreinigung mehr enthielten.- Das Styrol 34 wurde mittels SC (Hexan) noch einmal gereinigt; es fielen 1,5 mg als farbloses und laut DC einheitliches Öl an.

Spektroskopische Eigenschaften des Enolacetates 33 :

NMR^{400} : 7,05-7,16 (m) : 3 arom. H
6,93 (d breit/8 Hz) : 1 arom. H
2,800 (d/gem 15,2 Hz) : 1β-H
2,719 (d breit/gem 15 Hz) : 1α-H
2,51 (d breit/15 Hz) : 1 H
2,29 (s) : 3 H der Acetoxygruppe
2,03 (m); 1,93 (m); 1,82 (m); 1,74 (m) : je 1 H

IR : 1767 (s) C=O, Enolester 1209 (ss) C-O

IR^{Film} : 1765 (s) 1650 (w) C=C, Enolester
1493 (w) 1205 (ss)

MS : 476 (23/M^+) 448 (6/-28<CO>)
434 (48/-42<C_2H_2O>) 419 (100/-42-15<Me>)
416 (9/-60<CH_3COOH>) 321 (4/-155<DRS>)
173 (28/$C_{12}H_{13}O$) 171 (49/$C_{12}H_{11}O$)
157 (78/$C_{11}H_9O$)

UV/CD : siehe Seite 61

Spektroskopische Eigenschaften des Styrols 34 :

NMR^{400} : 7,05 (m) : 3 arom. H
6,915 (d/7,2 Hz) : 1 arom. H
6,034 (s oder t/Fernkopplung < 1 Hz) : 1 olefinisches H
2,775 (d/gem 15,5 Hz) : 1 H an C-1
2,605 (d/gem 15,5 Hz) : 1 H an C-1
2,3 (m) : 2 H
2,02 (m); 1,83 (m); 1,76 (m) : je 1 H
0,865 (s) : 3 H an C-19

IR^{Film} : 1490 (ww) C=C, Aromat

MS : 418 (82/M^+) 416 (12)
403 (15/-15<Me>) 305 (18/-113<Seitk>)
261 (14/-155<DRS>) 181 (32)
156 (96) 155 (98)
141 (100)

HAMS : 418,3567 (418,3599 berechnet) : $C_{31}H_{46}$

CD/UV : siehe Seite 62

Benzo(2,3)cholest-2-en-1β-ol (35) und
Benzo(2,3)cholest-2-en-1α-ol (36)

Unter Argon wurden 20 mg Lithiumaluminiumhydrid und 50 mg (0,11 mmol) Benzo(2,3)cholest-2-en-1-on (32) in abs. THF gelöst und 4 Stunden lang gerührt (vollständige Umsetzung laut DC). Nach Hydrolyse und üblicher Aufarbeitung durch Extraktion mit Ether gelang mittels MDSC (PE/Aceton =70/1) die Trennung (48 mg) der epimeren Benzocholestenole 35 und 36,

die sich bei der Chromatographie erheblich weniger polar als z. B. Cholestan-3β-ol verhielten (vergleichsweise große R_F-Werte). 20 mg (0,046 mmol; 40 % d. Th.) 35 und 15 mg (0,0345 mmol; 30 % d. Th.) 36 (kleinere R_F-Werte als 35, also polarer) fielen laut DC einheitlich an. Für analytische Zwecke wurde aus Ethanol kristallisiert.

Schmp. : 105-106 °C (Ethanol) für 35

Schmp. : 138-140 °C (Ethanol) für 36

Spektroskopische Eigenschaften des Alkohols 35 :

NMR^{80} : 7,55 (m) : 1 arom. H
6,9-7,3 (m) : 3 arom. H
4,5 (d) : 1 H an C-1
0,83 (s) : 3 H an C-19
0,69 (s) : 3 H an C-18

CMR : siehe Seite 54

IR : 3605 (m) O-H, frei 3060 (w) Aromat
1580 (ww) Aromat 1005 (m)

MS : 436 (6/M^+) 418 (35/-18<H_2O>)
403 (9/-15<Me>-18<H_2O>) 315 (25)
263 (7/-18<H_2O>-155<DRS>) 156 (26)
142 (32) 120 (100/C_8H_8O<RDA>)

UV/CD : siehe Seite 62

Spektroskopische Eigenschaften des Alkohols 36 :

NMR^{80} : 7,05-7,3 (m) : 4 arom. H
4,38 (d) : 1 H an C-1
0,69 (s) : 6 H an C-19 und C-18

CMR : siehe Seite 54

IR : 3615 (m) O-H, frei 3065 (w) Aromat
1010 (m)

MS : 436 (7/M^+) 418 (38/-18<H_2O>)
403 (30/-15<Me>-18<H_2O>) 315 (22)
263 (18/-18<H_2O>-155<DRS>) 156 (23)
142 (25) 120 (100/C_8H_8O<RDA>)

UV/CD : siehe Seite 62

NMR : Bei Zugabe gleicher Mengen des Lanthanidenshiftreagenzes Eu(FOD)$_3$-d_{27} wird im Falle von 35 das Signal der 19-Methylgruppe weiter zu tiefem Feld verschoben als im Falle von 36

3',5'-Diethoxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (38)

Die Prelog-Kondensation[67,68] von 3,7 g (8,92 mmol) 2-Hydroxymethylencholestan-3-on (37) mit 1,85 ml (10,1 mmol; 1,14 Äq.) Acetondicarbonsäurediethylester (250 mg Natrium; 80 ml Ethanol; unter Argon) gab das Natriumsalz des Produkts, das durch 2faches Aufkochen mit Essigsäure und Ethanol freigesetzt wurde. Nach der Aufarbeitung durch SC (PE/EE= 10/1) wurden 2,1 g (3,62 mmol; 41 % d. Th.) Diethoxycarbonylbenzocholestenol 38 einheitlich erhalten und aus Ethanol kristallisiert.

Schmp. : 147-149 °C (Ethanol)

NMR[80] : 10,85 (s) : 1 H der OH-Gruppe an C-4'
7,62 (s) : 1 H an C-6'
4,4 (2q) : 4 H der Estermethylengruppen
2,9-2,2 : 4 benzylische H, dabei :
2,73 (d/gem 16 Hz) : 1β-H
2,35 (d/gem 16 Hz) : 1α-H
1,4 (t) : 6 H der beiden Methylgruppen in den Estergruppen
0,73 (s) : 3 H an C-19
0,69 (s) : 3 H an C-18

IR : 3190 (w) OH in H-Brücke 1740 (s) C=O, arom. Ester
1677 (s) Ester mit H-Brücke 1620 (m) Aromat
1590 (w) Aromat 1225 (s)
1195 (ss) 1030 (m)

MS : 580 (8/M^+) 534 (100/-46<C_2H_6O>)
488 (5/-46-46<C_2H_6O>) 421 (4/-46-113<Seitk>)
375 (9) 211 (15)

3',5'-Hydroxycarbonyl-benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (39)

1,7 g (2,93 mmol) Diethylester 38 wurden wie bei Prelog[67] mittels methanolischer Kalilauge verseift (10 %ige Lauge; unter Argon 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt). Nach dem Ansäuern mit verdünnter HCl wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und am RV getrocknet. Das Produkt ließ sich wegen seiner außergewöhnlich geringen Löslichkeit nicht wie beschrieben durch Kristallisation aus Aceton reinigen. Daher wurde in einem Gemisch aus Methylenchlorid und Essigester (4/1) aufgenommen, mit wenig Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Da der Rückstand aus zwei Produkten bestand, wurde mittels SC (MECL/PE/EE=4/2/1 pol. Grad. mit Essigsäure) getrennt; dabei fielen 700 mg (1,33 mmol; 46 % d. Th.) der Dicarbonsäure 39 und 500 mg (0,93 mmol; 32 % d. Th.) eines Methylhalbesters 40 laut DC einheitlich an. Der Halbester zeigte im Gegensatz zu 39 eine bescheidene Löslichkeit in den gängigen org. Losungsmitteln.

Schmp. : 270-273 °C für 39

Schmp. : 262-265 °C für 40

MS 39 : 524 (1/M^+) 506 (36/-18<H_2O>)
488 (8/-18-18<H_2O>) 480 (65/-44<CO_2>)
462 (32/-44<CO_2>-18<H_2O>) 340 (10/-44-140<kDRS>)
325 (11/-44-155<DRS>) 315 (8)

Spektroskopische Daten des Methylhalbesters 40 :

NMR^{400} : 7,75 (s) : 1 arom. H an C-6'
3,95 (s) : 3 H der Methoxycarbonylgruppe
2,72 (d/gem 15,5 Hz) : 1β-H
2,7 (q verdeckt/Abstände 4,7 Hz und 17,6) : 4α-H
2,47 (q/Abstände 11,7 Hz und 17,6 Hz) : 4β-H
2,34 (d/gem 16 Hz) : 1α-H

NMR^{400} : 2,01 (m); 1,81 (m); 1,71 (m) : je 1 H
0,699 (s) : 3 H an C-19

MS : 538 (6/M^+) 520 (20/-18<H_2O>)
506 (100/-32<MeOH>) 488 (16/-18<H_2O>-32<MeOH>)

Benzo(2,3)cholest-2-en-4'-ol (41)

650 mg (1,24 mmol) Dicarbonsäure 39 wurden in 10 ml dest. Chinolin gelöst und mit 0,5 g Kupferpulver 20 min lang unter Argon bei 230 °C heftig gerührt. Zur Aufarbeitung wurde nach dem Abkühlen und Neutralisieren mit verdünnter HCl wie üblich mit Ether extrahiert. Nach der SC (PE/MECL/EE=20/1/1) fielen 410 mg (0,939 mmol; 76 % d. Th.) des Phenols 41 an. Kristallisation aus Ethanol und Umkristallisieren aus Methanol/Hexan (10/1) lieferte eine DC-einheitliche analytische Probe.

Schmp. : 202-203 °C (Methanol/Hexan)

NMR^{80} : 6,9 (d/Abstand 8 Hz) : 1 arom. H an C-6'
6,6 (m) : 1 arom. H an C-5'
6,55 (s) : 1 arom. H an C-3'
4,43 (s) : 1 H der OH-Gruppe an C-4'
2,8-2,2 (m) : 4 benzylische H mit :
2,68 (d/16 Hz) : 1β-H
2,35 (d/16 Hz) : 1α-H
0,76 (s) : 3 H an C-19

IR^{CHCl_3}: 3600 (w) OH, frei 3420 (w) OH in H-Brücke
1610 (w) Aromat 1590 (ww) Aromat
1500 (m) Aromat 1150 (w)

MS : 436 (100/M^+) 421 (6/-15<Me>)
315 (16) 296 (20/-140<kDRS>)
281 (13/-155<DRS>) 172 (30)
159 (28) 157 (30)
145 (20) 120 (60/C_8H_8O<RDA>)

HAMS : 436,3705 (436,3705 berechnet) : $C_{31}H_{48}O$

UV/CD : siehe Seite 62

4'-Acetoxy-benzo(2,3)cholest-2-en (42)

47 mg (0,108 mmol) Phenol 41 wurden in 40 ml abs. Benzol, 2 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid unter Argon eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung am RV mit zwischengeschalteter Rücklaufbremse wurde mittels SC (PE/MECL=4/1) gereinigt; dabei fielen 45 mg (0,094 mmol; 87 % d. Th.) Ester 42 an, die bei RT in dest. Aceton gelöst und bei -30 °C kristallisiert wurden.

Schmp. : 95-97 °C (Aceton)

NMR^{400} : 7,005 (d/8,2 Hz) : 1 arom. H an C-6'
6,87 (dd/Abstände 8,2 Hz und 2,5 Hz) : 1 arom. H an C-5'
6,84 (d/2,5 Hz) : 1 arom. H an C-3'
2,695 (d/16,2 Hz) : 1β-H
2,585 (dd/Abstände 17,6 Hz und 5,2 Hz) : 4α-H
2,445 (dd/Abstände 17,1 Hz und 12,4 Hz) : 4β-H
2,355 (d/16,2 Hz) : 1α-H
2,26 (s) : 3 H der Acetoxygruppe
2,01 (m); 1,80 (m); 1,69 (m) : je 1 H
0,718 (s) : 3 H an C-19

IR : 1765 (s) C=O, Arylester 1610 (w) Aromat
1500 (m) Aromat 1205 (ss)

MS : 478 (6/M^+) 436 (100/-42<C_2H_2O>)
421 (3/-42-15<Me>) 315 (5)
296 (12/-42-140<kDRS>) 281 (6/-42-155<DRS>)
172 (12) 159 (14)
157 (12) 145 (9)
120 (31/-42; <RDA>)

UV/CD : siehe Seite 62

4'-Methoxy-benzo(2,3)cholest-2-en (43)

290 mg (0,666 mmol) Phenol 41 wurden mit überschüssigem Diazomethan unter Katalyse durch HBF_4 in Ether behandelt, ohne eine vollständige Umsetzung zu erreichen. Nach der Trennung mittels SC (PE/MECL=10/1) wurde das Phenol in 15 ml abs. THF gelöst und mit einem Überschuß an Natriumhydridsuspension in Öl unter Argon versetzt. Nach 15stündigem Rühren mit 0,1 ml (ca. 4 Äq. bezogen auf 170 mg Phenol) Methyliodid bei RT hatte sich das Phenol laut DC quantitativ umgesetzt. Der Ansatz wurde langsam und vorsichtig auf Eis gegossen und wie üblich mit MECL extrahiert. Durch SCoT (Erst PE, dann MECL) konnte das Öl aus der Suspension aus dem Produkt entfernt werden. SC (PE/MECL=50/1 pol. Grad.) lieferte insgesamt 230 mg (0,510 mmol; 77 % d. Th.) Methylether 43. Nach der Kristallisation aus Methanol/Aceton (2/1) verblieben 190 mg Methylether mit Schmelzbereich 111-117 °C, die laut DC einheitlich erschienen. Eine analytische Probe mit scharfem Schmelzpunkt erhielt ich durch Umkristallisieren aus Methanol/Aceton (3/1) und dann aus einem Gemisch von Methanol und einigen Tropfen Methylenchlorid.

Schmp. : 113-114 °C (Methanol/Methylenchlorid)

NMR^{80} : 6,92 (d/8 Hz) : 1 arom. H an C-6'
6,65 (m) : 1 arom. H an C-5'
6,58 (s) : 1 arom. H an C-3'
3,75 (s) : 3 H der Methoxygruppe
2,8-2,1 : 4 benzylische H mit :
2,65 (d/gem 17 Hz) : 1β-H
2,35 (d/gem 17 Hz) : 1α-H
0,73 (s) : 3 H an C-19

IR : 3080 (ww) Aromat
1610 (w) Aromat
1590 (ww) Aromat
1500 (m) Aromat
1040 (m)

MS : 450 (100/M^+)
435 (3/-15<Me>)
315 (4)
310 (10/-140<kDRS>)
295 (4/-155<DRS>)
186 (12)
173 (14)
171 (12)
159 (9)
134 (54/$C_9H_{10}O$<RDA>)

HAMS : 450,3862 (450,3861 berechnet) : $C_{32}H_{50}O$

UV/CD : siehe Seite 63

3'-Brom-4'-hydroxy-benzo(2,3)cholest-2-en (45)

In eine gerührte Lösung von 40 mg (0,092 mmol) Enon 44 in 10 ml Acetonitril wurden 40 mg Lithiumiodid und 140 mg Kupfer(II)bromid eingetragen. Nach 15stündigem Rühren wurde durch übliche Extraktion mit Methylenchlorid und SCoT (MECL) aufgearbeitet; laut DC lagen 2 Hauptprodukte und viele Nebenprodukte vor. Das weniger polare Hauptprodukt wurde nach der SC (PE/EE=15/1) laut DC einheitlich erhalten (8 mg; 0,015 mmol, 17 % d. Th.), aus Methanol kristallisiert und aus Hexan umkristallisiert (1,7 mg).

Schmp. : 197-199 °C (Hexan)

NMR[80] : 6,92 (d/8 Hz) : 1 arom. H
6,82 (d/8 Hz) : 1 arom. H
5,43 (s) : 1 H der OH-Gruppe an C-4'
2,9-2,2 : 4 benzylische H mit 2,7 (d/gem 16 Hz) : 18-H
0,72 (s) : 3 H an C-19

IR : 3515 (w) OH, frei
1600 (w) Aromat
1480 (m) Aromat
1200 (m)
1170 (m)

MS :

516 (98/M^+)	514 (100/M^+)
501 (8/-15<Me>)	499 (8/-15<Me>)
376 (24/-140<kDRS>)	374 (24/-140<kDRS>)
361 (26/-155<DRS>)	359 (22/-155<DRS>)
315 (10)	250 (20)
237 (30)	235 (20)
200 (20/C_8H_7OBr<RDA>)	198 (17/C_8H_7OBr<RDA>)

HAMS : 514,2767 (514,2811 berechnet) : $C_{31}H_{47}OBr$

UV/CD : siehe Seite 63

Cholest-1-eno(1,2-d)isobenzofuran-1',3'-dion (54)

250 mg (0,491 mmol) Dicarbonsäure 52 wurden in 100 ml abs. Benzol und 5 ml dest. Acetanhydrid gelöst und unter Argon 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde am RV eingeengt und mittels SCoT (PE/EE/Acetanhydrid=10/1/1) aufgearbeitet; es fielen 220 mg (0,448; 91 % d. Th.) des Phthalsäureanhydridderivates 54 laut DC einheitlich an. Kristallisation aus Aceton und zweifaches Umkristallisieren aus Aceton lieferte eine analytische Probe.

Schmp. : 179-180 °C (Aceton)

NMR^{80} : 7,83 (d/8 Hz) : 1 arom. H
7,70 (d/8 Hz) : 1 arom. H
2,9-3,7 (m) : 2 benzylische H
1,15 (s) : 3 H an C-19
0,77 (s) : 3 H an C-18

IR : 1840 (s) C=O, Anhydrid 1770 (ss) C=O, Anhydrid
1170 (m) 900 (ss)

MS : 490 (36/M^+) 475 (6/-15<Me>)
377 (18/-113<Seitk>) 350 (12/-140<kDRS>)
335 (42/-155<DRS>) 321 (7)
254 (69) 240 (48)

UV/CD : siehe Seite 63

Benzo(1,2)cholest-1-en (53)

180 mg (0,36 mmol) Gemisch aus der Dicarbonsäure 52 und dem Anhydrid 54, 200 mg (0,39 mmol) Anhydrid 54 und 220 mg (0,41 mmol) Diester 51 wurden auf gleiche Weise in drei voneinander unabhängigen Ansätzen (wie in der Diplomarbeit[31] und bei der Synthese von 18 beschrieben) verseift (KOH/Dioxan) und decarboxyliert (Cu/Chinolin). Nach der SC (PE) fielen insgesamt 224 mg (0,533 mmol; 46 % d. Th.) Benzocholesten 53 als farbloses und laut DC und GC einheitliches Öl an, das durch

MDSC (PE) für die Spektroskopie gereinigt wurde. Eine sublimierte und anschließend chromatographierte Probe zeigte keine signifikant anderen Cotton-Effekte als die nur chromatographisch gereinigte Probe.- Die Gesamtausbeute, bezogen auf Cholestan-1-on (46), betrug 13 % d. Th.

GC : 267 °C an OV 17 : 100 min

NMR^{80} : 7,35 (m) : 1 arom. H
7,0-7,2 (m) : 3 arom. H
2,75-3,0 (m) : 2 H
1,09 (s) : 3 H an C-19
0,77 (s) : 3 H an C-18

CMR : siehe Seite 54

IR : 1040 (w)

MS : 420 (82/M^+) 405 (13/-15<Me>)
307 (11/-113<Seitk>) 280 (2/-140<kDRS>)
265 (3/-155<DRS>) 247 (28)
170 (22) 157 (100)
144 (78) 139 (31)

UV/CD : siehe Seite 63

Benzo(1,2)cholest-1-en-3-on (55)

Eine Probe von 160 mg (0,38 mmol) Aromat 53 setzte sich bei einer halbjährigen Lagerung bei RT im Dunkeln mit Luftsauerstoff in besserer Ausbeute um als 30 bei der Benzyloxidation mit CrO_3 in Acetanhydrid. Nach der Trennung durch MDSC (PE/EE=30/1) verblieben 55 mg (34 % d. Th.) Edukt 53 und 65 mg (0,15 mmol; 39 % d. Th.) des erwünschten Produktes Benzo(1,2)cholest-1-en-3-on (55). Eine laut DC und GC einheitliche analytische Probe wurde nach MDSC (PE/EE=30/1) und mehrmaliger Kristallisation aus Ethanol erhalten.

Schmp. : 125-126 °C (Ethanol)

GC : 267 °C an OV 17 : 225 min

NMR^{400} : 7,834 (d mit Fernkopplungen/7,6 Hz) : 1 arom. H
7,43 (m) : 2 arom. H
7.27 (m) : 1 arom. H
2,5 (7 Linien; vielleicht q und t) : 2 H
2,05 (m) : 2 H
1,93 (m); 1,83 (m); 1,67 (m) : je 1 H
1,059 (s) : 3 H an C-19
0,76 (s) : 3 H an C-18

IR : 1692 (ss) C=O, Arylketon 1605 (w) C=C, Aromat

MS :

434 (55/M^+)	419 (5/-15<Me>)
321 (3/-113<Seitk>)	294 (12/-140<kDRS>)
280 (24)	279 (10/-155<DRS>)
263 (8)	184 (14)
172 (100/<BRS>)	159 (38)
158 (28)	157 (28)

HAMS : 434,3549 (434,3548 berechnet) : $C_{31}H_{46}O$

UV/CD : siehe Seite 64

3-Acetoxy-benzo(1,2)cholest-1,3-dien (56)

Die Synthese erfolgte wie für das Enolacetat 60 beschrieben durch Reaktion mit Acetanhydrid unter saurer Katalyse, jedoch konnte keine vollständige Umsetzung (ca. 90 % nach 3maligem Erhitzen unter Rückfluß für jeweils 5 Stunden; die Lösung enthielt 20 % Benzol) erreicht werden. Aus 37 mg (0,085 mmol) Benzo(1,2)cholest-1-en-3-on (55) wurden zunächst 30 mg (0,063 mmol; 74 % d. Th.) des Enolacetates 56 als farbloses Öl erhalten, das für die CD-Spektroskopie mittels SC (Hexan/EE=30/1) gereinigt wurde; die 2D-DC im gleichen Laufmittel gab keine Anhaltspunkte für eine Zersetzung an Kieselgel. Nach Tagen trat jedoch Rückbildung des Ketons 55 ein; für die NMR-Spektroskopie mußte die Synthese sogar mehrfach wiederholt werden.

NMR^{400} : 7,38 (d mit Fernkopplungen/7,5 Hz) : 1 arom. H
7,09-7,18 (m) : 3 arom. H
5,28 (d/2,5 Hz) : 1 olefinisches H an C-4
2,28 (s) : 3 H der Acetoxygruppe
2,35 (m); 2,10 (m); 2,03 (m); 1,83 (m) : jeweils 1 H
1,19 (s) : 3 H an C-19
0,75 (s) : 3 H an C-18

IR : 1770 (s) C=O, Enolester 1210 (s)

MS : 476 (9/M^+) 434 (100/-42<C_2H_2O>)
419 (4/-42-15<Me>) 416 (4)
405 (3) 321 (3)
172 (52/<BRS>) 171 (29)
157 (26) 146 (16)

UV/CD : siehe Seite 64

Benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (59)

Die Glasgeräte für diesen Versuch wurden getrocknet und die Luft zu Anfang mittels Schutzgastechnik ferngehalten.- 5 g (13 mmol) Cholest-4-en-3-on (57) lösten sich in der Wärme in 55 ml abs. Methanol. Nach dem Entfernen der Heizung wurden 1,8 ml (22 mmol; 1,7 Äq.) Pyrrolidin mit einer Pipette in die gerührte Lösung gegeben. Binnen Sekunden fiel ein gelber Niederschlag aus, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit 50 ml abs. Methanol gewaschen wurde. Der Feststoff wurde im Vakuum 50 Stunden lang über KOH-Pastillen getrocknet.

Das Dienamin löste sich in 55 ml abs. Toluol (viel schlechter übrigens in Dioxan). Zur eisgekühlten Lösung wurden 1,2 ml (18 mmol; 1,4 Äq.) Acrolein, gelöst in 55 ml abs. Toluol, zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung unter Rückfluß erhitzt, und zwar erst einfach 24 Stunden lang an trockener Luft (Trockenrohr mit Blaugel), dann weitere 24 Stunden mit katalytischen Mengen Palladium auf Kohle (10%ig) und schließlich zur Hydrolyse 4 Stunden lang mit einer Lösung von 10 g Natriumacetat in einem Gemisch aus 10 ml Essig-

säure, 10 ml Wasser und 80 ml Methanol. Zur Aufarbeitung wurde durch Celite abgesaugt, erst mit Ether und dann mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert. Nach der SCoT (Hexan/EE=10/1) zur Entfernung polarer Verunreinigungen konnte durch MDSC (Hexan/EE=50/1) das Produkt 59 (750 mg; 1,8 mmol; 14 % d. Th.) vom Edukt 57 (1,4 g; 28 % d. Th.) getrennt werden. Die DC täuschte bei Verwendung gängiger Laufmittel (Hexan/EE u. ä.) Einheitlichkeit vor, jedoch zeigte sich mit einem Laufmittelgemisch Benzol/Essigester (25/1) eine Verunreinigung, nämlich Cholestan-3-on (23) (IR, MS, DC, ^{1}H-NMR) (ca. 50 mg) und nicht wie erwartet Cholest-5-en-3-on[72] - auch nach mehrmaligem Aufkochen mit katalytischen Mengen an Oxalsäure in Ether und in Ethanol entstand laut DC kein Cholest-4-en-3-on durch Isomerisierung (C=C).

Für präparative Zwecke genügte es, die Probe nach der Chromatographie aus Ethanol zu kristallisieren. Für analytische Zwecke und für den nächsten Syntheseschritt (auch Cholestan-3-on bildet ein Enolacetat) mußte eine zweifelsfrei einheitliche Probe vorliegen; die Trennung mittels MDSC (MECL/Hexan=4/1) mißlang leider, beim Wechsel zu einem Laufmittelgemisch aus Toluol und Essigsester (60/1) stellte sich aber im zweiten Anlauf der Erfolg ein. Diese Probe wurde noch aus Methanol kristallisiert.

Schmp. : 107-108 °C (Methanol)

NMR^{250} : 7,82 (dd) : 1 H an C-6'; X-Teil eines ABX-Systems
7,2 (m) : 2 arom. H an C-4' und C-5'; AB des ABX
2,8; 2,65; 2,25 (m) : 3 der 4 H (ABCD-System) an C-1 und C-2
2,92 (dd/vic 6,0 Hz und gem 17,5 Hz) : 7β-H; Teil eines AMX
2,38 (dd/vic 10,9 und gem 17,0) : 7α-H; Teil eines AMX
1,20 (s) : 3 H an C-19
0,75 (s) : 3 H an C-18

COSY : <2,92> mit <2,38>; <ca. 1,9>
<2,8> mit <2,65>; <2,25>; <ca. 1,8>
die "ca."-Angaben wurden anhand des COSY abgeschätzt

CMR^{250} : siehe Seite 53

IR : 3060 (ww) Aromat 1685 (s) C=O, Arylketon
1590 (w) C=C, Aromat

MS : 420 (96/M^+) 405 (100/-15<Me>)
307 (6/-113<Seitk>) 305 (6)
280 (12/-140<kDRS>) 265 (90/-155<DRS>)
251 (15) 195 (68)

HAMS : 420,3386 (420,3392 berechnet) : $C_{30}H_{44}O$

UV/CD : siehe Seite 65

3-Acetoxy-benzo(4,5,6)cholest-2,4-dien (60)

Die Synthesen der Enolacetate verlangten die Verwendung getrockneter, nicht enolisierbarer und aprotischer Lösungsmittel sowie den Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch Schutzgas. Zwischen Rotationsverdampfer und Wasserstrahlvakuumpumpe wurde eine Kühlfalle (-78 °C) geschaltet; die Proben wurden nach der Synthese nicht mehr als nötig erwärmt.

Eine Reaktionsmischung, bestehend aus 55 mg (0,13 mmol) Benzo(4,5,6)-cholest-4-en-3-on (59), 15 ml Essigsäureanhydrid, 150 ml absolutem, thiophenfreiem Benzol und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure, wurde 4 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt und dabei bis auf ein Volumen von 50 ml eingeengt. Die Achse des RV wurde mit einer Rücklaufbremse verlängert und die Lösungsmittelreste abgedampft. Der noch feuchte Rückstand (DC : vollständige Umsetzung zu einem Produkt) wurde mit etwas Hexan aufgenommen und das Enolacetat 60 nach anschließender SC (Hexan/MECL=2/1) als farbloser, DC-einheitlicher Feststoff (45 mg; 0,097 mmol; 75 % d. Th.) erhalten. Erst wurde eine analytische Probe durch Kristallisation aus Essigester (frisch von K_2CO_3 abdestilliert) unter Schutzgas gewonnen; eine zweite analytische Probe mit übereinstimmenden chiroptischen Eigenschaften wurde nach SC der Reste und Kristallisation sowie Umkristallisieren aus Ameisensäureethylester (siehe Seite 104) erhalten.

Schmp. : 145-147 °C (Essigester)

NMR^{250} : 7,05 (t/7,4 Hz Abstand) : H an C-5'
6,93 (m) : 2 H an C-4' und C-6'
5,58 (dd/<Summe der J>=9,2) : H an C-2; X-Teil des ABX
2,82 (dd/vic 5,7 Hz und gem 17,1 Hz) : 7β-H; angegebene J gelten, falls AMX statt ABX vorliegt
2,27 (s) : 3 H der Acetoxygruppe
1,20 (s) : 3 H an C-19

IR : 3030 (ww) Aromat
1668 (ww) C=C, Enolester
1768 (s) C=O, Enolacetat
1209 (ss)

MS : 462 (5/M$^+$)
405 (16/-42-15<Me>)
157 (100)
420 (22/-42<C_2H_2O)
392 (4/-42-28<CO>)

UV/CD : siehe Seite 65

Benzo(4,5,6)cholest-4-en (61)

Hoffmann[72] hat bereits die Synthese über die katalytische Hydrierung von 59 und im wesentlichen die spektroskopischen Eigenschaften untersucht. Nach der Reinigung durch SC (PE) erhielt ich eine laut DC und GC einheitliche analytische Probe für spektroskopische Zwecke.

GC : 240 °C an OV 17 : 202 min

NMR^{400} : 6,98 (t) : 1 arom. H
6,87 (m) : 2 arom. H
2,903 (dd/vic 6,5 Hz und gem 17,3 Hz) : 7β-H; Teil eines AMX
2,89 (dq/<Abstand zw. den q>=17,0 Hz) : H an C-3
2,755 (qi/<Abstand zw. 1.+3.,2.+4.,3.+5. Linie>=17,2 Hz und <Abstand benachbarter Linien>=8,6 Hz) : H an C-3
2,370 (dd/vic 10,7 Hz und gem 17,3 Hz) : 7α-H ; Teil eines AMX

NMR^{400} : 1,082 (s) : 3 H an C-19
0,930 (d/6,5 Hz) : 3 H an C-21
0,875 (d/6,5 Hz); 0,870 (d/6,5 Hz) : je 3 H an C-26 und C-27
0,737 (s) : 3 H an C-18

COSY : <2,37> korreliert mit <2,90> und <ca. 1,85>
<2,75> korreliert mit <2,89>; <ca. 2,0>; <ca. 1,8>
"ca."-Angaben anhand des COSY-Spektrums abgeschätzt

NOE-Dif: Einstrahlstellen 4 Linien des <2,370> : Antwort bei <2,903>

NOE-Dif: Einstrahlstelle <1,082> : Antworten bei <2,89>; <2,370>

6'-Nitro-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (62)
5'-Nitro-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (63)

Die Reaktionsmischung für die Nitrierung des Acetophenonderivates 59 wurde unter Rühren und Kühlung durch ein Eis/Kochsalzbad aus 1,1 ml 100%iger HNO_3, 1,5 ml 96%ige H_2SO_4 und 0,3 ml Wasser hergestellt. In die Nitriersäure wurden 252 mg (0,58 mmol) fein pulverisiertes Keton 59 eingetragen und 20 min lang bei Temperaturen unter -5 °C gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert und durch SCoT (Hexan/MECL/EE=20/5/2) gereinigt. Es verblieben 225 mg Rohprodukt. Für präparative Zwecke kristallisierte man zweifach aus Hexan. Der kristalline Rückstand bestand fast nur aus dem o-Nitro-phenon 62; die Mutterlauge enthielt hauptsächlich das m-Nitro-phenon 63 und das Edukt 59, die sich leicht mittels SC (Hexan/EE=20/1) trennen und aus Alkohol kristallisieren ließen. Die chromatographische Trennung der regioisomeren Nitroaromaten ist schwierig. Zur Abschätzung der Ausbeuten wurden integrierte NMR-Spektren zu Hilfe genommen : 35 mg (14 % d. Th.) Edukt 59, 60 mg (0,129 mmol; 22 % d. Th.) m-Nitro-isomer 63 und 130 mg (0,279 mmol; 48 % d. Th.) o-Nitro-isomer 62.

Für analytische Zwecke wurde wie folgt gereinigt.- 62 : Die Trennung der isomeren Nitroaromaten durch MDSC (Hexan/EE-Gemische) scheiterte an der schlechten Löslichkeit des o-Nitro-isomers 62; um 62 rein zu erhalten, wurde dem Laufmittel Methylenchlorid zugegeben, was eine

Umkehrung der Reihenfolge bewirkte, in der 62 und 63 eluierten. Also wurde die Kristallmasse, die nach der zweifachen Kristallisation des Rohprodukts aus Hexan verblieb, mittels MDSC (Hexan/MECL/EE= 40/15/3) vierfach gereinigt und aus Methanol kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Hexan erhielt ich eine DC-einheitliche Probe.- 63 : Die Mutterlauge (aus der Kristallisation des Rohprodukts) enthielt Edukt 59, das mittels MDSC (Hexan/EE=20/1) abgetrennt wurde, und geringe Mengen o-Nitro-phenon 62 als Verunreinigung. Nach einer weiteren Reinigung durch MDSC (Hexan/EE=30/1) wurde das Produkt 63 aus Ameisensäureethylester kristallisiert und nach Umkristallisieren aus Hexan einheitlich erhalten.

Schmp. : 190-191 °C für 62 (Hexan)

Schmp. : 150-151,5 °C für 63 (Hexan)

Spektroskopische Daten des o-Isomers 62 :

NMR^{250} : 7,27 (m) : 2 arom. H
2,96 (dd/gem 17,8 Hz und vic 5,7 Hz) : 7β-H
2,8 (m) : 2 H
2,39 (dd/gem 17,8 Hz und vic 11,1 Hz) : 7α-H
2,3 (m) : 1 H
2,1 (m) : 1 H
1,14 (s) : 3 H an C-19
0,73 (s) : 3 H an C-18

NMR^{250} : in Deuteroaceton :
7,48 (d/8,4 Hz) : 1 arom. H
7,43 (d/8,4 Hz) : 1 arom. H

IR^{CHCl_3}: 1695 (s) C=O, Arylketon
1595 (w) Aromat
1580 (ww) Aromat
1540 (ss) NO_2, konjugiert
1410 (w)
1375 (m)
1295 (w)
1270 (w)
840 (w)
805 (w)

MS : 465 (57/M^+) 450 (40/-15<Me>)
435 (18/-30<NO>) 421 (8)
352 (7/-113<Seitk>) 310 (100/-155<DRS>)
296 (25) 255 (42)
242 (22) 240 (42)

UV/CD : siehe Seite 65

Spektroskopische Daten des m-Isomers 63 :

NMR^{250} : 8,62 (d/Fernkopplung 1-2 Hz) : 1 arom. H
8,07 (d/Fernkopplung 1-2 Hz) : 1 arom. H
3,05 (dd/gem 17,4 Hz und vic 5,7 Hz) : 7β-H
2,8 (m) : 2 H des ABCD-Systems der H an C-1 und C-2
2,47 (dd/gem 17,2 Hz und vic 11,2 Hz) : 7α-H
2,30 (m) : 1 H
2,11 (m) : 1 H
1,23 (s) : 3 H an C-19
0,75 (s) : 3 H an C-18

IR : 1695 (ss) C=O, Arylketon 1605 (ww) Aromat
1590 (m) Aromat 1530 (ss) NO_2, konjugiert
1410 (w) 1350 (s) NO_2
1270 (m) 1190 (w)
1115 (w)

MS : 465 (100/M^+) 450 (42/-15<Me>)
435 (32/-30<NO>) 420 (38/-30<NO>-15<Me>)
352 (8/-113<Seitk>) 310 (95/-155<DRS>)
296 (26) 255 (39)
242 (19) 240 (45)

UV/CD : siehe Seite 66

4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en-3-on (64)

6,8 g (17,6 mmol) Cholest-4-en-3-on (57) wurden wie im Fall der Synthese von 59 über das Pyrrolidinodienamin 58 mit Crotonaldehyd umgesetzt (1,4facher Ansatz). Zur Aufarbeitung wurde mit Ether und dann mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert, durch SCoT (Hexan/EE=10/1) vorgereinigt (3,4 g Öl) und mittels MDSC (Toluol/Hexan/EE=20/20/1) getrennt; dabei fielen 2,3 g (34 % d. Th.) Edukt 57 und 350 mg (0,81 mmol; 5 % d. Th.) Benzocholestenon 64 als farbloses Öl an, das für analytische Zwecke noch einmal wie oben mittels MDSC gereinigt wurde.

NMR^{250} : 7,77 (d/8 Hz) : 1 arom. H an C-6'
7,09 (d/8 Hz) : 1 arom. H an C-5'
2,84 (m); 2,75 (m); 2,61 (m) : je 1 H
2,22 (s) : 3 H der Methylgruppe an C-4'
1,20 (s) : 3 H an C-19
0,75 (s) : 3 H an C-18

IR : 3070 (ww) Aromat — 1683 (ss) C=O, Arylketon
1595 (m) Aromat — 1575 (ww) Aromat
1288 (m) — 830 (w)

MS : 434 (55/M^+) — 419 (100/-15<Me>)
307 (5) — 279 (56/-155<DRS>)
209 (30) — 197 (23)

4'-Methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (65)

145 mg (0,334 mmol) Keton 64 wurden in einem Gemisch aus 50 ml dest. Ethanol und 0,3 ml Hexan gelöst, mit 3 Tropfen 71%iger Perchlorsäure und 2 Spatelspitzen Palladiumkatalysator (auf Kohle; 10%ig) versetzt und 4 Stunden lang in einer Schüttelapparatur (Ente) hydriert. Nach der Filtration wurde die Lösung mit Hexan/Ether (1/1) wie üblich extrahiert und über etwas Kieselgel filtriert. Nach der Reinigung durch SC (Hexan) verblieben 90 mg (0,214 mmol; 64 % d. Th.) Methylbenzocholesten 65 als farbloses, laut DC einheitliches Öl.

NMR^{250} : 6,88 (d/7,5 Hz) : 1 arom. H
6,81 (d/7,5 Hz) : 1 arom. H
2,7-2,95 (m) : 3 benzylische H
2,15 (s) : 3 H der Methylgruppe an C-4'
1,08 (s) : 3 H an C-19
0,75 (s) : 3 H an C-18

IR : 3080 (ww) Aromat 1600 (ww) Aromat

MS : 420 (45/M$^+$) 405 (100/-15<Me>)
211 (6) 197 (17)
195 (15) 183 (18)

6'-Acetyl-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (66)

In einen unter Schutzgas ausgeheizten und mit Trockeneis gekühlten Kolben wurden 8 ml abs. Methylenchlorid, 200 mg Aluminiumtrichlorid und 0,9 ml Acetylchlorid gegeben; nach 5 Minuten wurde eine Lösung von 120 mg (0,28 mmol) Methylbenzocholesten 65 in 6 ml abs. Methylenchlorid zugefügt und eine Stunde lang unter Argon bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert. Nach der SC (Hexan/EE=20/1) erhielt ich 82 mg (0,18 mmol; 64 % d. Th.) des Ketons 66 als farbloses Öl. Für analytische Zwecke wurde noch mittels MDSC (Hexan/EE=30/1) gereinigt.

NMR^{250} : 7,18 (s) : 1 arom. H an C-5'
2,98 (m) : 2 benzylische H
2,80 (dd/* gem 18 Hz und vic 6,3 Hz) : 1 benzyl. H an C-7
2,50 (s) : 3 H der Acetylgruppe an C-6'
2,17 (s) : 3 H der Methylgruppe an C-4'
2,2-2,1 (m) : 1 H
1,07 (s) : 3 H an C-19
0,74 (s) : 3 H an C-18

NOE-Dif: Einstrahlstelle <2,17> : Antworten bei <7,18> und schwächer bei <2,80>

NOE-Dif: Einstrahlstelle <7,18> : Antworten bei <2,50> und <2,17>

NOE-Dif: Einstrahlstelle <2,50> : Antwort bei <7,18>

IR : 1685 (s) C=O, Arylketon 1600 (w) Aromat
1490 (w) Aromat 1240 (m)
1150 (m) 860 (m)

MS : 462 (100/M^+) 447 (42/-15<Me>)
253 (8) 239 (20)
237 (17) 225 (27)
213 (12) 94 (72)

UV/CD : siehe Seite 66

6'-Acetoxy-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (67)

22 mg (0,047 mmol) Keton 66 wurden in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst und unter N_2 auf -78 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 20 mg (0,11 mmol; ca. 2 Äq.) m-Chlorperbenzoesäure (80-85%ig) und 2 Tropfen Perchlorsäure (71%ig) versetzt. Die DC-Kontrolle zeigte nach einstündigem Rühren bei 0 °C 50%ige Umsetzung und 90%ige Umsetzung nach drei Stunden; also wurde auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert. Nach der ersten Reinigung durch SCoT (MECL) und der Trennung durch MDSC (Benzol/MECL=100/1) erhielt ich 14 mg (0,029 mmol; 62 % d. Th.) Ester 67 als farbloses, laut DC einheitliches Öl.

NMR^{400} : 6,74 (s) : 1 arom.. H an C-5'
2,717 (dd/* gem 17,5 Hz und vic 6,9 Hz) : benzyl. H an C-7
2,64 (m) : 1 benzylisches H an C-3
2,50 (m) : 1 benzylisches H an C-3
2,27 (s) : 3 H der Acetoxygruppe an C-6'
2,113 (s) : 3 H der Methylgruppe an C-4'
2,01-2,11 : 2 H
1,05 (s) : 3 H an C-19
0,73 (s) : 3 H an C-18

IR : 1765 (s) C=O, Ester 1210 (ss)

MS : 478 (14/M^+) 463 (5/-15<Me>)
436 (100/-42<C_2H_2O>) 421 (24/-42-15)

UV/CD : siehe Seite 66

6'-Hydroxy-4'-methyl-benzo(4,5,6)cholest-4-en (68)

Der Ester 67 wurde frisch mittels SC (MECL) gereinigt und 5 mg in 10 ml abs. Methanol unter Argon gelöst. Ein Stück Natrium (ca. 50 mg) wurde unter Toluol geschnitten, gereinigt, mit Pentan abgespült und in 10 ml abs. Methanol gelöst. Diese Alkoholatlösung wurde unter Argon zu der Lösung des Edukts getropft. Dann wurde 5 min bei 50 °C gerührt; die analytische DC zeigte schon vollständige Umsetzung zu einem Produkt. Zur Aufarbeitung wurde in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert. Nach der SC (Hexan/MECL=1/1) isolierte ich 3 mg des Phenols 68 als farbloses, laut DC einheitliches Öl, das unter Argon gehandhabt und aufbewahrt wurde.

NMR^{400} : 6,48 (s) : 1 arom. H an C-5'
4,38 (s) : 1 H der Hydroxylgruppe an C-6'
2,70 (dd/* gem 17,1 Hz und vic 6,8 Hz) : benzyl. H an C-7
ca. 2,71 (m) : 1 benzylisches H an C-3
2,60 (m) : 1 benzylisches H an C-3
2,093 (s) : 3 H der Methylgruppe an C-4'
1,95-2,1 (m) : 3 H
1,058 (s) : 3 H an C-19
0,777 (s) : 3 H an C-18

IR : 3610 (w) OH, frei

MS : 436 (100/M^+) 421 (50/-15<Me>)
281 (8/-155<DRS>) 227 (14)
213 (42) 211 (28)
199 (38)

UV/CD : siehe Seite 66

(1R,9R)-5,6-Dimethoxycarbonyl-10,10-dimethyl-tricyclo-($7.1.1.0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (71)

Die Ausgangsverbindung (-)-(1R,5S)-Nopadien[90] 69 wurde frisch bei 2 Torr destilliert und laut GC mit einer Reinheit über 96 % erhalten. 7,26 g (49,0 mmol) Nopadien wurden mit 6,1 ml (49,8 mmol; 1,02 Äq.) DMAD unter Argon auf 110 °C erhitzt und noch 15 Stunden lang bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 35 ml dest. Benzol aufgenommen und mit 10 g (44 mmol; 0,9 Äq.) DDQ 1 Stunde lang bei RT gerührt. Dann wurde die Lösung durch Celite abgesaugt, um das Hydrochinon zu entfernen, und über Kieselgel (MECL) filtriert. Die Solventien der gesammelten Eluate wurden unter Argon (15 cm Vigreux-Kolonne) abdestilliert, bis der Siedepunkt wegen des Benzolgehaltes stark anstieg (ca. 40 ml Volumen). Die Lösung wurde dann mittels SCoT (Aluminiumoxid, neutral; Ether) vorgereinigt, die gesammelten Eluate wurden wieder destillativ aufgearbeitet (laut GC 90 % Produkt). Nach zweifacher SC (1. Aluminiumoxid; Ether - 2. Kieselgel; Hexan/MECL=10/1) wurden 9 g (31,2 mmol; 64 % d. Th.) Dimethoxycarbonylbenzonorpinen 71 als farbloses ÖL erhalten (GC-Reinheit über 98 %). Eine analytische Probe wurde nach Sublimation und MDSC (Hexan/MECL=10/1) laut DC und GC einheitlich erhalten.

$[\alpha]_D^{22}$: - 64

NMR[80] : 7,73 (d/8 Hz) : 1 arom. H
7,03 (d/8 Hz) : 1 arom. H
3,94 (s) : 3 H einer Methylestergruppe
3,88 (s) : 3 H einer Methylestergruppe
2,98 (d/3 Hz; gem Kopplung nicht zu erkennen) : 2 H an C-8
2,85 (t/Abstände 6 Hz) : 1 H an C-1
2,64 (dt/Abstände 6 Hz und 9 Hz) : 1 H an C-11
2,32 (sep/Abstände 3 Hz) : 1 H an C-9
1,39 (s) : 3 H an C-13
1,25 (d/9 Hz) : 1 H an C-11
0,65 (s) : 3 H an C-12

Die Analyse der Kopplungen beruht auf Shift-Messungen mit Eu(FOD)$_3$-d_{27}

CMR : siehe Seite 55

IR : 1725 (ss) C=O, Arylester
1590 (m) Aromat
1280 (s)
980 (w)

MS : 288 (2/M^+)
256 (40/-32<MeOH>)
244 (5)
241 (6/-32-15<Me>)
224 (7)
213 (100/-32-43<C_3H_7>)
209 (4)
196 (28)

UV/CD : siehe Seite 66

(1R,9R)-5,6-Dicarboxy-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)-undeca-2,4,6-trien (72)

5,6 g (19,4 mmol) Dimethylester 71 wurden in 100 ml dest. THF, 5 ml MeOH und 15 ml halbkonzentrierter KOH gelöst und 15 Stunden lang unter Argon bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid wie üblich (allerdings ohne mit Natriumhydrogencarbonat auszuschütteln) extrahiert; dabei fielen 5,0 g (19,2 mmol) Dicarbonsäure 72 als farbloser Feststoff an.

Schmp. : 134-136 °C

NMR[60] : 10,9 (s) : 2 H der Carboxylgruppen
7,8 (d/8 Hz) : 1 arom. H
7,05 (d/8 Hz) : 1 arom. H
3,1 : 2 H
2,0-3,0 : 3 H
1,4 (s) : 3 H
1,3 (d) : 1 H
0,7 (s) : 3 H

IR : 3500-2700 OH, Carboxyl
1705 (s) C=O, Carboxyl
1600 (m) Aromat
1290 (s)

MS : 242 (10/M^+-18<H_2O>)
227 (4/-15<Me>)
199 (90/-43<C_3H_7>)
196 (18)
172 (22)
155 (17)
115 (22)

(1R,9R)-10,10-Dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)undeca-2,4,6-trien (73)

(1R,9R)-6-Carboxy-10,10-dimethyl-tricyclo(7.1.1.$0^{2,7}$)-undeca-2,4,6-trien (74)

3 g (11,5 mmol) Dicarbonsäure 72 wurden in 20 ml Chinolin (dest. von KOH) gelöst und mit 1 g Kupferpulver und einer Spatelspitze Kupfer(I)-oxid versetzt. Die Lösung wurde unter Argon 10 min lang bei 230 °C so heftig wie möglich gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ether wie üblich (allerdings ohne mit Natriumhydrogencarbonatlösung auszuschütteln) extrahiert; dadurch wurde das Chinolin entfernt. Der Ether wurde unter Argon langsam abdestilliert und der Rückstand mittels SC (erst Pentan, dann MECL/EE=10/1) aufgearbeitet. Das Kohlenwasserstoffeluat enthielt 2 Hauptprodukte, die mittels präparativer GC (an OV 17; 110 °C) sauber voneinander getrennt wurden; dabei fielen 100 mg (0,58 mmol; 5 % d. Th.) Benzonorpinen 73 als laut DC und GC einheitliches, farbloses Öl an. Das zweite Eluat der SC enthielt dagegen 1,1 g (5,09 mmol; 44 % d. Th.) der Monocarbonsäure 74, die mittels SC (MECL) und Kristallisation aus Hexan gereinigt wurde.

Spektroskopische Daten des Kohlenwasserstoffs 73 :

NMR[80] : 6,9-7,2 (m) : 4 arom. H
3,03 (d/3 Hz; gem Kopplung nicht zu erkennen) : 2 H an C-8
2,7 (m) : je 1 H an C-1 und C-11
2,33 (sep/* 3 Hz) : 1 H an C-9
1,42 (s) : 3 H an C-13
1,31 (d/8,5 Hz) : 1 H an C-11
0,69 (s) : 3 H an C-12

CMR : siehe Seite 55

IR : 3070 (m) Aromat 1600 (w) Aromat
1580 (w) Aromat 1515 (ww) Aromat
1265 (m) 725 (s)

MS : 172 (10/M^+) 157 (7/-15<Me>)
142 (6) 129 (100/-43<C_3H_7>)
115 (14) 91 (5)

UV/CD : siehe Seite 66

Spektroskopische Daten der Monocarbonsäure 74 :

NMR^{400} : 12,3 (anhand der Integration gefunden) : 1 H (Carboxylgruppe)
7,931 (dd/<Summe der J>=9,3 Hz) : 1 arom. H
7,149 (t) : 1 arom. H
7,12 (dd) : 1 arom. H
3,41 (dd/* gem 18,5 Hz und vic 3,1 Hz) : 1 benzyl. H an C-8
3,33 (dd/* gem 18,5 Hz und vic 2,7 Hz) : 1 benzyl. H an C-8
2,80 (t/* 5,7 Hz) : 1 H an C-1
2,60 (dt/* 5,7 Hz und 9,3 Hz) : 1 H an C-11
2,34 (sep/* 3 Hz) : 1 H an C-9
1,37 (s) : 3 H an C-13
1,22 (d/9,3 Hz) : 1 H an C-11
0,63 (s) : 3 H an C-12

IR : 3080 (w) Aromat 2650 (w) Carbonsäure
2580 (w) Carbonsäure 1690 (ss) Arylcarbonsäure
1600 (w) Aromat 1585 (m) Aromat
1270 (s)

MS : 216 (9/M^+) 173 (74/-43<C_3H_7>)
155 (42) 129 (100/-43-44<CO_2>)
115 (21)

(1R,9R)-6-Hydroxymethyl-10,10-dimethyl-tricyclo-
(7.1.1.$0^{2,7}$)-undeca-2,4,6-trien (75)

100 mg Lithiumaluminiumhydrid und 400 mg Aluminiumhydrid wurden unter Argon in 35 ml abs. THF gelöst und dann mit 250 mg (1,16 mmol) Monocarbonsäure 74 1 Stunde lang gerührt. Nach vorsichtiger Hydrolyse

mit Eis wurde mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert und mittels SCoT (MECL) vorgereinigt; dabei fielen 220 mg Öl an, das laut DC kein Edukt mehr enthielt und einheitlich schien. Laut GC (OV 17; 180 °C) lagen ein Hauptprodukt und ein Nebenprodukt (60 : 40) vor. Nach zweifacher präparativer GC (OV 17) verblieben noch 20 mg (0,10 mmol; 9 % d. Th.) Alkohol 75 (Reinheit deutlich über 90 %) als farbloses Öl. Der Versuch, das Tosylat dieses Alkohols mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem THF zum Aromaten 76 zu reduzieren, scheiterte.

NMR^{400} : 7,19 (d/7,6 Hz und Fernkopplungen) : 1 arom. H
7,07 (t/7,6 Hz) : 1 arom. H
6,85 (d/7,5 Hz und Fernkopplung=1,3 Hz) : 1 arom. H
2,97 (dd/* gem 17,3 Hz und vic 3,0 Hz) : 1 benzyl. H an C-8
2,91 (dd/* gem 17,3 Hz und vic 3,0 Hz) : 1 benzyl. H an C-8
2,74 (t/* 5,7 Hz) : 1 H an C-1
2,60 (dt/* gem 9,4 Hz und 5,9 Hz und Fernkopplung=0,9 Hz) : 1 H an C-11
2,31 (sep/* 3,0 Hz) : 1 H an C-9
1,36 (s) : 3 H an C-13
1,23 (d/gem 9,3 Hz) : 1 H an C-11
0,61 (s) : 3 H an C-12

IR : 3600 (w) OH, frei 3070 (ww) Aromat
1495 (ww) Aromat 1005 (m)

Cholest-2-en-1-on (77)

CD/UV (in i-Octan) :

<λ>	<Δε>	<λ>	<ε>
393,9	(+0,085)		
345,2	(-2,080)	338	(44)
226,0	(-0,580)	218	(9270)
197,6	(+22,60)		

7. Literaturverzeichnis

1) O. Cervinka und A. Fabryova,
Tetrahedron Lett. 1967, 1179 und darin zitierte Literatur

2) A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden und
D. M. Rackham,
Chem. Rev. 73, 533 (1973)

3) W. Offermann und A. Mannschreck,
Org. Magn. Reson. 22, 355 (1984)

4) H. Günther,
NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 212

5) H. B. Kagan,
Organische Stereochemie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S. 88

6) G. Snatzke (Hrsg.),
Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic
Chemistry, Heyden, London 1967

7) F. Ciardelli und P. Salvadori (Hrsg.),
Fundamental Aspects and Recent Developments in ORD and CD,
Heyden, London 1973

8) J. A. Schellman,
Chem. Rev. 75, 323 (1975)

9) M. Legrand und M. J. Rougier,
Application of the Optical Activity to Stereochemical
Determinations, in
H. B. Kagan (Hrsg.),
Stereochemistry, Band 2, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S. 33

10) G. Snatzke,
Chemie in unserer Zeit 15, 78 (1981)
Chemie in unserer Zeit 16, 160 (1982)

11) G. Snatzke,
Angew. Chem. 80, 15 (1968)

12) G. Snatzke,
Angew. Chem. 91, 380 (1979)

13) F. S. Richardson und J. P. Riehl,
Chem. Rev. 77, 773 (1977)

J. P. Riehl und F. S. Richardson,
Chem. Rev. 86, 1 (1986)

14) P. M. L. Blok und H. P. J. M. Dekkers,
in M. Kajtár (Hrsg.),
F. E. C. S. Second International Conference on Circular Dichroism, Conference Proceedings, Budapest 1987, Seite 335

15) L. A. Nafie und T. B. Freedman,
Topics in Stereochemistry 17, 113 (1986)

16) L. D. Barron,
Tetrahedron 34, 607 (1978)

17) E. H. Korte, S. Bualek und B. Schrader,
Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 78, 876 (1974)

18) W. Kuhn,
Trans. Faraday Soc. 26, 293 (1930)

19) W. Moffit und A. Moscowitz,
J. Chem. Phys. 30, 648 (1959)

20) A. Moscowitz,
Tetrahedron 13, 48 (1961)

A. Moscowitz, K. Mislow, M. A. W. Glass und C. Djerassi,
J. Amer. Chem. Soc. 84, 1945 (1962)

21) G. Snatzke,
Tetrahedron 21, 413, 421 (1965)

G. Snatzke und F. Snatzke,
Literatur 7), Seite 173

22) J. M. Hollas,
Die Symmetrie von Molekülen, deGruyter, Berlin 1975

23) J. R. Platt,
J. Chem. Phys. 17, 484 (1949)
J. Chem. Phys. 19, 263 (1951)

24) E. Clar,
Aromatische Kohlenwasserstoffe, Springer Verlag, Berlin 1952

25) L. Doub und J. M. Vandenbelt,
J. Amer. Chem. Soc. 69, 2714 (1947)
J. Amer. Chem. Soc. 71, 2414 (1949)

26) E. A. Braude,
Ann. Rept. Chem. Soc. 42, 105 (1945)

27) A. Burawoy,
J. Chem. Soc. (1939), 1177

H. H. Jaffé und M. Orchin,
Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy,
Wiley, New York, London 1962, Seite 243

28) H. Suzuki,
Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules, Academic Press, New York 1967

29) D. C. Harris und M. D. Bertolucci,
Symmetry and spectroscopy,
Oxford University Press, New York 1978

30) M. B. Robin,
Higher Exited States of Polyatomic Molecules,
Vol. III, Academic Press, Orlando 1985, Seite 352

31) J. Schulte,
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum 1982

32) J. Sagiv,
Tetrahedron 33, 2315 (1977)

33) J. Petruska,
J. Chem. Phys. 34, 1120 (1961)

34) A. L. Sklar,
J. Chem. Phys. 10, 135 (1942)
Revs. Modern Phys. 14, 232 (1942)

35) T. Förster,
Z. Naturforsch. 2a, 149 (1947)

36) K. Netzke,
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum 1981
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1987

37) W. Schoenfelder und G. Snatzke,
Isr. J. Chem. 20, 142 (1980)

38) G. Snatzke,
Privatmitteilung

39) H. Dietrich,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1981

40) G. G. DeAngelis und W. C. Wildman,
Tetrahedron 25, 5099 (1969)

41) G. Snatzke und P. C. Ho,
Tetrahedron 27, 3645 (1971)

42) G. Snatzke, M. Kajtár und F. Snatzke,
Literatur 7), Seite 148

43) G. Puzicha,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1987

44) S. Antus, G. Snatzke und I. Steinke,
Liebigs Ann. Chem. (1983), 2247

45) R. Bucourt,
in E. L. Eliel und N. L. Allinger,
Top. Stereochem. 8, 159 (1974)

46) N. Berova, B. Kurtev und G. Snatzke,
Tetrahedron 39, 1371 (1983)

47) H. Dorcal-Mathelier, A. Steinmetz, U. Rudolph,
Dissertationen, Ruhr-Universität Bochum 1975, 1976 bzw. 1979

48) J. Hollweg,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1975

49) Badruddin,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1975

50) J. Schulte und G. Snatzke,
in M. Kajtár (Hrsg.),
F. E. C. S. Second International Conference on Circular Dichroism, Conference Proceedings, Budapest 1987, Seite 189

51) S. Hagishita und K. Kuriyama,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 3216 (1982)

52) R. D. Burnett und D. N. Kirk,
J. C. S. Perkin I, 1460 (1981)

53) D. N. Kirk,
Tetrahedron 42, 777 (1986)

54) G. Snatzke,
Tetrahedron 21, 413 und 421 (1965)

55) R. Totty und J. Hudec,
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 785 (1971)

56) G. Snatzke,
Tetrahedron 21, 439 (1965)

57) R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog,
Angew. Chem. 78, 413 (1966)

58) P. Crabbé,
Chem. and Ind. 917, (1969)

59) P. Bamfield und P. F. Gordon,
Chem. Soc. Rev. 13, 441 (1984)

60) L. A. Paquette, W. P. Melega und J. D . Kramer,
Tetrahedron Lett. (1976), 4033

61) R. M. Carlson und R. K. Hill,
Org. Synth. 50, 24 (1970)

R. K. Hill und R. M. Carlson,
J. Org. Chem. 30, 1571 und 2414 (1965)

62) B. M. Trost, J. Ippen und W. C. Vladuchick,
J. Amer. Chem. Soc. 99, 8116 (1977)

63) M. E. Jung,
Tetrahedron Report 32, 3 (1975)

G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovics und R. Terrel,
J. Amer. Chem. Soc. 85, 207 (1963)

G. Stork und M. E. Jung,
J. Amer. Chem. Soc. 96, 3682 (1979)

T. H. Chan und G. J. Kang,
Tetrahedron Lett. (1983), 3051

64) D. Bondon, Y. Pietrasanta und B. Pucci,
Tetrahedron Lett. (1977), 821

65) D. L. Boger und M. D. Mullican,
J. Org. Chem. 45, 5002 (1980)

66) K. Takaki, M. Okada, M. Yamada und K. Negoro,
J. C. S. Chem. Comm. (1980), 1183

67) L. Ruzicka, V. Prelog und J. Battegay,
Helv. Chim. Acta 31, 1296 (1948)

68) V. Prelog, J. Würsch und K. Königsbacher,
Helv. Chim. Acta 34, 258 (1951) und darin zitierte Literatur

S. H. Bertz,
Synthesis (1980), 708

N. Takeuchi, K. Ochi, M. Murase und S. Tobinaga,
J. C. S. Chem. Comm. (1980), 593

69) M. A. Tius und A. Thurkauf,
J. Org. Chem. 48, 3839 (1983)

M. A. Tius und S. Ali,
J. Org. Chem. 47, 3163 (1982)

M. A. Tius, A. Thurkauf und J. W. Truesdell,
Tetrahedron Lett. (1982), 2819 und 2823

M. A. Tius,
Tetrahedron Lett. (1981), 3335

70) T. H. Chan und P. Brownbridge,
Tetrahedron 37, 387 (1981)

T. H. Chan und P. Brownbridge,
J. Amer. Chem. Soc. 102, 3534 (1980)
T. H. Chan und P. Brownbridge,
J. C. S. Chem. Comm. (1979), 578

71) P. Houdewind, J. C. L. Armande und U. K. Pandit,
Tetrahedron Lett. (1974), 591

M. S. Manhas, J. W. Brown, U. K. Pandit und P. Houdewind,
Tetrahedron 31, 1325 (1975)

72) G. Hoffmann,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1979
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum 1976

73) R. Sciaky und U. Pallini,
Tetrahedron Lett. (1964), 1839

R. Sciaky, U. Pallini und A. Consonni,
Gazz. Chim. Ital. 96, 1284 (1966)

R. Gardi, R. Vitali und P. P. Castelli,
Tetrahedron Lett. (1966), 3203

74) W. Lindner,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1982

75) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon,
J. Chem. Soc. (1946), 39

A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemim,
J. Chem. Soc. (1953), 2548

76) E. J. Corey und G. Schmidt,
Tetrahedron Lett. (1979), 399

J. C. Collins, W. W. Hess und F. J. Frank,
Tetrahedron Lett. (1968), 3363

77) A. W. Burgstahler und M. E. Sanders,
Synthesis (1980), 400

78) K. Savard,
J. Biol. Chem. 202, 457 (1953)

H. J. Ebersbach,
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1982

79) H. T. Feuerhelm,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1980

M. Gerards,
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1987

H. Beierbeck, J. R. Saunders und J. W. Apsimon,
Can. J. Chem. 55, 2813 (1977)

80) L. Fieser und M. Fieser,
Steroide, Verlag Chemie, Weinheim 1961, Seite 304

81) B. Loev,
Chem. and Ind. (London) (1964), 193

82) T. Cohen und R. A. Schambach,
J. Amer. Chem. Soc. 92, 3189 (1970)

J. Chodowska-Palicka und M. Nilsson,
Acta Chim. Scand. 24, 3353 (1970)

83) R. F. Zürcher,
Helv. Chim. Acta 44, 1380 (1961)

84) E. Glotter, P. Krinsky-Feibush und Y. Rabinsohn,
J. C. S. Perkin Transact. I (1980), 1769

85) H. Powell, D. H. Williams, H. Budzikiewicz und C. Djerassi,
J. Amer. Chem. Soc. 86, 2623 (1964)

86) M. M. Green,
in E. L. Eliel und N. L. Allinger (Hrsg.),
Topics in Stereochemistry 9, Wiley 1976, Seite 80

H.-F. Grützmacher und M. Puschmann,
Chem. Ber. 104, 2079 (1971)

A. G. Loudon, A. Maccoll und S. K. Wong,
J. Chem. Soc. (B) (1970), 1727

R. Gretler, E. Askitoglu, H. Kühne und M. Hesse,
Helv. Chim. Acta 61, 1730 (1978)

87) J.-C. Bloch und G. Ourisson,
Bull. Soc. Chim. France (1964), 3011

88) R. H. Shapiro und C. Djerassi,
J. Amer. Chem. Soc. 86, 2825 (1964)

89) J. F. Eastham und R. Teranishi,
Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, 192 (1963)

90) H. Kuhn,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1983

91) R. Benn und H. Günther,
Angew. Chem. 95, 381 (1983)

92) M. Karplus,
J. Chem. Phys. 30, 11 (1959)
J. Amer. Chem. Soc. 85, 2870 (1963)

93) H. Duddeck,
unveröffentlichte Ergebnisse

94) J. W. Blunt und J. B. Stothers,
Org. Magn. Reson. 9, 439 (1977)

95) M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh,
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme,
Stuttgart 1979, Seite 254

96) z. B. H.-J. Schneider und P. K. Agrawal,
Org. Magn. Reson. 22, 180 (1984)

97) S. Hammerum und C. Djerassi,
J. Amer. Chem. Soc. 95, 5806 (1973)

98) Sir A. Conan Doyle,
The Penguin Complete Sherlock Holmes, The Science of Deduction,
Penguin Books, Harmondsworth 1981, Seite 19

99) S. D. Allen und O. Schnepp,
J. Chem. Phys. 59, 4547 (1973)

100) E. A. Johnson; G. Vogt und H. Bruns,
DMS Kartei, Verlag Chemie, Weinheim, und Butterworths, London,
1966, Spektren D8/10; D2/5-7

101) G. Hoffmann,
unveröffentlichte Ergebnisse

102) J. Spitzer,
unveröffentlichte Ergebnisse

103) G. Hoffmann, P. Pant, J. Schulte und G. Snatzke,
in M. Kajtár (Hrsg.),
F. E. C. S. Second International Conference on Circular
Dichroism, Conference Proceedings, Budapest 1987, Seite 193

104) O. Ermer,
Helv. Chim. Acta 64, 1902 (1981)

105) Autorenkollektiv,
Organikum, 15. Auflage,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, Seite 78

106) D. W. Brown, T. T. Nakashima und D. L. Rabenstein,
J. Magn. Reson. 45, 302 (1981)

107) D. M. Doddrell, D. T. Pegg und M. R. Bendall,
J. Magn. Reson. 48, 323 (1982),
J. Chem. Phys. 77, 2745 (1982)

108) Literatur 4, Seite 172

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jürgen Schulte
Geburtsdatum	14. Juli 1957
Geburtsort	Essen
Familienstand	ledig

Schulausbildung

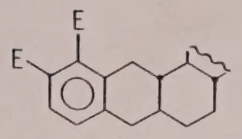
1967 bis 1973	Städtische Realschule Essen Holsterhausen
1973 bis 1976	Alfred-Krupp-Schule in Essen - mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium

Hochschulausbildung

Okt. 1976	Immatrikulation im Fach Chemie an der Ruhr-Universität Bochum
Okt. 1978	Diplom-Vorprüfung
Okt. 1981	Beginn der Diplomarbeit am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum
Okt. 1982	Abschluß des Studiums mit dem akademischen Grad Diplom-Chemiker
Dez. 1982	Eintrag in die Doktoranden-Liste an der Abteilung für Chemie (Ruhr-Universität)
März-Aug. 1984	Stipendium des DAAD zum Studium an der Universität von Amsterdam (Niederlande)
Dez. 1987	Vorlage der Doktorarbeit

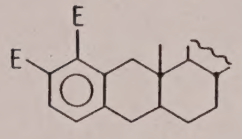
Berufliche Tätigkeit

Nov. 1984	Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft an der Ruhr-Universität Bochum

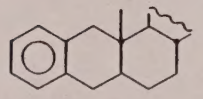


16

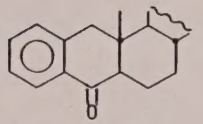
18



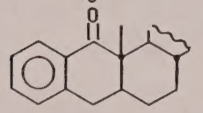
28



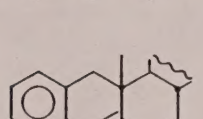
30



31

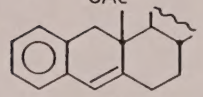


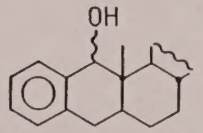
32



33

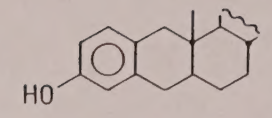
34



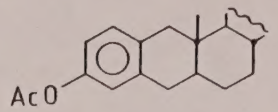


35 : 1β-OH

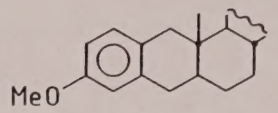
36 : 1α-OH



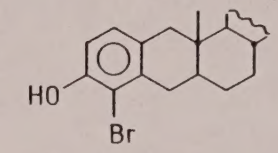
41



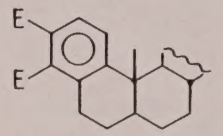
42



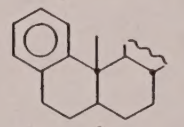
43



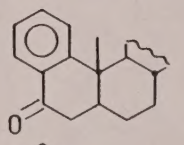
45



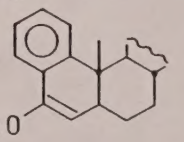
51



53

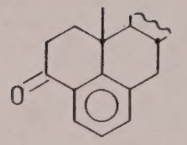


55

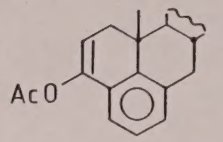


56

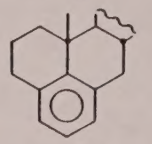
E = CO_2CH_3



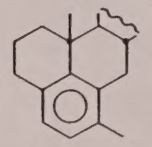
59



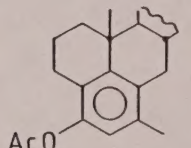
60



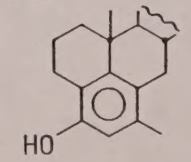
61



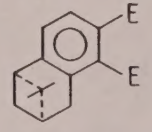
65



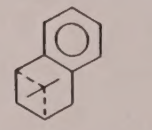
67



68



71



73